1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMFINZI 50 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di durvalumab.
Un flaconcino da 2,4 mL di concentrato contiene 120 mg di durvalumab.
Un flaconcino da 10 mL di concentrato contiene 500 mg di durvalumab.

Durvalumab è prodotto in cellule di mammiferi (ovaio di criceto cinese) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a opalescente, priva di particelle visibili. La soluzione ha un pH di circa 6,0 ed una osmolalità di circa 400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)
IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino come trattamento neoadiuvante, seguito da IMFINZI in monoterapia come trattamento adiuvante, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC resecabile ad alto rischio di recidiva e in assenza di mutazioni di EGFR (recettore del fattore di crescita dell'epidermide) o riarrangiamenti di ALK (chinasi del linfoma anaplastico) (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC metastatico, in assenza di mutazioni sensibilizzanti di EGFR (recettore del fattore di crescita dell'epidermide) o di mutazioni di ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

Carcinoma polmonare a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC)
IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato (LS-SCLC) la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino.

IMFINZI in associazione ad etoposide e carboplatino o cisplatino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC).

Carcinoma delle vie biliari (*biliary tract cancer*, BTC)
IMFINZI in associazione a gemcitabina e cisplatino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma delle vie biliari (BTC) non resecabile o metastatico.

Carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC)

IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile.

IMFINZI in associazione a tremelimumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile.

Carcinoma dell'endometrio
IMFINZI in associazione a carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulte con carcinoma dell'endometrio primario avanzato o recidivante che sono candidate alla terapia sistemica, seguito dal trattamento di mantenimento con:

- IMFINZI in monoterapia nel carcinoma dell'endometrio *mismatch repair deficient* (dMMR)
- IMFINZI in associazione a olaparib nel carcinoma dell'endometrio *mismatch repair proficient* (pMMR).

Carcinoma della vescica muscolo invasivo (*muscle invasive bladder cancer*, MIBC)
IMFINZI in associazione a gemcitabina e cisplatino come trattamento neoadiuvante, seguito da IMFINZI in monoterapia come trattamento adiuvante dopo la cistectomia radicale, è indicato per il trattamento di adulti con carcinoma della vescica muscolo invasivo (MIBC) resecabile.

Adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea (*gastric carcinoma/gastro-oesophageal junction carcinoma*, GC/GEJC)
IMFINZI in associazione alla chemioterapia FLOT (5-fluorouracile, leucovorin, oxaliplatino, docetaxel), come trattamento neoadiuvante e adiuvante, seguito dalla monoterapia adiuvante con IMFINZI, è indicato per il trattamento di adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea resecabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

Test per PD-L1 per pazienti con NSCLC localmente avanzato
I pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermato da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

Test MMR per pazienti con carcinoma dell'endometrio
Le pazienti affette da carcinoma dell'endometrio devono essere selezionate per il trattamento sulla base dello stato MMR del tumore confermato da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

Posologia
La dose raccomandata per IMFINZI in monoterapia e IMFINZI in terapia di associazione è presentata nella Tabella 1. IMFINZI è somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 1 ora.

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione ad altri agenti terapeutici, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) degli agenti terapeutici per ulteriori informazioni.

Tabella 1. Dose raccomandata di IMFINZI in monoterapia e terapia di associazione

Indicazione	**Dose raccomandata di IMFINZI**	**Durata della terapia**
Monoterapia		
NSCLC localmente avanzato	10 mg/kg ogni 2 settimane o 1 500 mg ogni 4 settimane[a]	Fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o un massimo di 12 mesi[b]

Indicazione	**Dose raccomandata di IMFINZI**	**Durata della terapia**
LS-SCLC	1 500 mg ogni 4 settimane[a]	Fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, o un massimo di 24 mesi
HCC	1 500 mg ogni 4 settimane[a]	Fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile
Terapia di associazione		
NSCLC resecabile	1 500 mg[c] in associazione a chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane fino a 4 cicli prima dell'intervento chirurgico, seguiti da 1 500 mg in monoterapia ogni 4 settimane fino a 12 cicli dopo l'intervento chirurgico.	Fase neoadiuvante: fino a progressione della malattia che preclude l'intervento chirurgico definitivo o a tossicità inaccettabile. Fase adiuvante: fino a recidiva, tossicità inaccettabile, o a un massimo di 12 cicli dopo l'intervento chirurgico.
NSCLC metastatico	Durante la chemioterapia a base di platino: 1 500 mg[d] in associazione a tremelimumab 75 mg[d] e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli (12 settimane) Dopo la chemioterapia a base di platino: 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia e terapia di mantenimento[e] con pemetrexed a seconda dell'istologia ogni 4 settimane Una quinta dose di tremelimumab 75 mg[f,g] deve essere somministrata alla settimana 16 assieme a IMFINZI	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile
ES-SCLC	1 500 mg[h] in associazione a chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli, seguiti da 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile
BTC	1 500 mg[i] in associazione a chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni) per un massimo di 8 cicli, seguiti da 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile

Indicazione	Dose raccomandata di IMFINZI	Durata della terapia
HCC	IMFINZI 1 500 mg[j] somministrato in associazione a 300 mg[j] di tremelimumab come singola dose al Ciclo 1/Giorno 1, seguito da IMFINZI in monoterapia ogni 4 settimane	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile
Carcinoma dell'endometrio	1 120 mg in associazione a carboplatino e paclitaxel ogni 3 settimane (21 giorni) per un minimo di 4 cicli e fino a 6 cicli, seguiti da IMFINZI 1 500 mg[k] ogni 4 settimane in monoterapia (pazienti dMMR) o in associazione a olaparib 300 mg due volte al giorno (pazienti pMMR)	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile
MIBC	1 500 mg[l] in associazione a chemioterapia ogni 3 settimane per 4 cicli prima dell'intervento chirurgico, seguiti da 1 500 mg[l] ogni 4 settimane come monoterapia fino a 8 cicli dopo l'intervento chirurgico	Fase neoadiuvante: fino a progressione della malattia che preclude l'intervento chirurgico definitivo o a tossicità inaccettabile Fase adiuvante: fino a recidiva, tossicità inaccettabile, o a un massimo di 8 cicli dopo l'intervento chirurgico
GC/GEJC	1 500 mg[m] in associazione a chemioterapia FLOT ogni 4 settimane per un massimo di 2 cicli prima dell'intervento chirurgico, seguiti da 1 500 mg[m], con chemioterapia FLOT, ogni 4 settimane per un massimo di 2 cicli e poi 1 500 mg come monoterapia ogni 4 settimane per un massimo di 10 cicli, per un totale di massimo 12 cicli dopo l'intervento chirurgico	Fase neoadiuvante: fino a progressione della malattia che preclude l'intervento chirurgico definitivo o a tossicità inaccettabile Fase adiuvante: fino a progressione o recidiva, tossicità inaccettabile, o a un massimo di 12 cicli dopo l'intervento chirurgico

[a] I pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 10 mg/kg ogni 2 settimane o 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non aumenta a più di 30 kg.

[b] Si raccomanda di continuare il trattamento nei pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

[c] I pazienti con NSCLC resecabile con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso di IMFINZI a 20 mg/kg. In associazione alla dose di chemioterapia a base di platino a 20 mg/kg ogni 3 settimane (21 giorni) prima dell'intervento chirurgico, seguiti da monoterapia a 20 mg/kg ogni 4 settimane dopo l'intervento chirurgico fino a quando il peso non aumenta a più di 30 kg

[d] I pazienti con NSCLC metastatico con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg fino a quando il peso non aumenta a più di 30 kg. I pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 34 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso equivalente a tremelimumab 1 mg/kg fino a quando il peso non aumenta a più di 34 kg.

[e] Valutare la somministrazione della terapia di mantenimento a pemetrexed per i pazienti con tumori non squamosi che hanno ricevuto il trattamento con pemetrexed e carboplatino/cisplatino durante la fase della chemioterapia a base di platino.

[f] Nel caso di rinvio della somministrazione della/e dose/i, una quinta dose di tremelimumab può essere somministrata dopo la Settimana 16, assieme a IMFINZI.

[g] Se i pazienti ricevono meno di 4 cicli di chemioterapia a base di platino, i rimanenti cicli di tremelimumab (fino a un totale di 5) assieme a IMFINZI devono essere somministrati durante la fase successiva alla chemioterapia a base di platino.

[h] I pazienti con ES-SCLC con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio di IMFINZI basato sul peso pari a 20 mg/kg. In associazione alla dose di chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni), seguiti da 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non aumenta a più di 30 kg.

[i] I pazienti con BTC con un peso corporeo inferiore o uguale a 36 kg devono ricevere un dosaggio di IMFINZI basato sul peso pari a 20 mg/kg. In associazione alla dose di chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni), seguiti da 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non aumenta a più di 36 kg.

[j] I pazienti con HCC con peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg fino a quando il peso non aumenta a più di 30 kg. I pazienti con peso corporeo inferiore o uguale a 40 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a tremelimumab 4 mg/kg fino a quando il peso non aumenta a più di 40 kg.

[k] Le pazienti con carcinoma dell'endometrio con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg durante la fase di mantenimento devono ricevere un dosaggio basato sul peso equivalente a IMFINZI 20 mg/kg fino a quando il peso non aumenta a più di 30 kg.

[l] I pazienti con MIBC con peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio di IMFINZI basato sul peso pari a 20 mg/kg.

[m] I pazienti con GC/GEJC con peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio di IMFINZI basato sul peso pari a 20 mg/kg.

Non è raccomandato l'aumento o la riduzione della dose. Può essere necessario sospendere o interrompere permanentemente il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali, vedere Tabella 2.

Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-mediate e non immuno-mediate sono descritte nella Tabella 2 (fare riferimento al paragrafo 4.4 per ulteriori raccomandazioni per la gestione, il monitoraggio e informazioni sulla valutazione).

Tabella 2. Modifiche del trattamento di IMFINZI o IMFINZI in associazione ad altri medicinali

Reazioni avverse	**Severità**[a]	**Modifica del trattamento**
Reazioni avverse immuno-mediate		
Polmonite/malattia polmonare interstiziale immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente

Reazioni avverse	**Severità**[a]	**Modifica del trattamento**
Epatite immuno-mediata	ALT o AST > 3 - ≤ 5 x ULN o bilirubina totale > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Sospendere la dose
	ALT o AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Sospendere IMFINZI e interrompere permanentemente tremelimumab (ove appropriato)
	Concomitanza di ALT o AST > 3 x ULN e bilirubina totale > 2 x ULN[b]	Interrompere permanentemente
	ALT o AST > 10 x ULN o bilirubina totale > 3 x ULN	
Epatite immuno-mediata nell'HCC (o coinvolgimento tumorale secondario del fegato con valori al basale anomali)[c]	ALT o AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV e ≤ 20 x ULN	Sospendere la dose
	ALT o AST > 5 - 7 x BLV e ≤ 20 x ULN o concomitanza di ALT o AST 2,5 - 5 x BLV e ≤ 20 x ULN e bilirubina totale > 1,5 - < 2 x ULN[b]	Sospendere IMFINZI e interrompere permanentemente tremelimumab (ove appropriato)
	ALT o AST > 7 x BLV o > 20 ULN a seconda di quale evento si verifichi per primo o bilirubina > 3 x ULN	Interrompere permanentemente
Colite o diarrea immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose
	Grado 3 per IMFINZI in monoterapia	Sospendere la dose
	Grado 3 per IMFINZI + tremelimumab	Interrompere permanentemente tremelimumab[d]
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Perforazione intestinale[e]	Qualsiasi grado	Interrompere permanentemente
Ipertiroidismo immuno-mediato, tiroidite	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica

Reazioni avverse	**Severità**[a]	**Modifica del trattamento**
Ipotiroidismo immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica
Insufficienza surrenalica o ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica
Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica
Nefrite immuno-mediata	Grado 2 con creatinina sierica > 1,5 - 3 x (ULN o basale)	Sospendere la dose
	Grado 3 con creatinina sierica > 3 x basale o > 3-6 ULN; Grado 4 con creatinina sierica > 6 x ULN	Interrompere permanentemente
Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso il pemfigoide)	Grado 2 per > 1 settimana	Sospendere la dose
	Grado 3	
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Miocardite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Miosite/polimiosite/rabdomiolisi immuno-mediate	Grado 2 o 3	Sospendere la dose[f]
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1 o 2	Interrompere l'infusione o rallentare la velocità di infusione
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente
Infezione	Grado 3 o 4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica

Reazioni avverse	Severità[a]	Modifica del trattamento
Miastenia gravis immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Mielite trasversa immuno-mediata	Qualsiasi grado	Interrompere permanentemente
Meningite immuno-mediata	Grado 2	Sospendere la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente
Encefalite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Sindrome di Guillain-Barré immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Altre reazioni avverse immuno-mediate[g]	Grado 2 o 3	Sospendere la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Reazioni avverse non immuno-mediate		
Aplasia specifica della serie rossa (PRCA)[h]	Qualsiasi grado	Interrompere permanentemente
Altre reazioni avverse non immuno-mediate	Grado 2 e 3	Sospendere la dose fino a Grado ≤ 1 o al ritorno alla situazione basale
	Grado 4	Interrompere permanentemente[i]

[a] Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi, Versione 4.03. ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore della norma; BLV: valore basale.

[b] Per i pazienti con cause alternative, seguire le raccomandazioni per gli aumenti di AST o ALT senza concomitanti aumenti della bilirubina.

[c] Se AST e ALT sono inferiori o uguali a ULN al basale in pazienti con coinvolgimento epatico, sospendere o interrompere permanentemente durvalumab sulla base delle raccomandazioni per l'epatite senza coinvolgimento epatico.

[d] Interrompere permanentemente tremelimumab per il Grado 3; tuttavia, il trattamento con durvalumab può essere ripreso una volta che l'evento si è risolto.

[e] La reazione avversa al farmaco è associata solo a IMFINZI in associazione a tremelimumab

[f] Interrompere permanentemente il trattamento con IMFINZI se la reazione avversa non si risolve a Grado ≤ 1 entro 30 giorni o se si manifestano segni di insufficienza respiratoria.

[g] Include trombocitopenia immunologica, pancreatite, artrite immuno-mediata, uveite, cistite non infettiva e polimialgia reumatica.

[h] La reazione avversa al farmaco è associata solo quando il trattamento di mantenimento con olaparib viene utilizzato in associazione ad IMFINZI, dopo il trattamento con IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino.

[i] Fatta eccezione per i risultati anomali degli esami di laboratorio di Grado 4, per i quali la decisione di interrompere il trattamento deve basarsi sui segni/sintomi clinici concomitanti e sul giudizio clinico.

In base alla severità della reazione avversa, IMFINZI e/o tremelimumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi (fare riferimento al paragrafo 4.4). Dopo la sospensione, il trattamento con IMFINZI e/o tremelimumab può essere ripreso entro 12 settimane se le reazioni avverse sono migliorate a Grado ≤ 1 e la dose dei corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg di prednisone o equivalente al giorno. Il trattamento con IMFINZI e tremelimumab deve essere permanentemente interrotto per reazioni avverse immuno-mediate ricorrenti di Grado 3 (severe) e per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di Grado 4 (che mettono in pericolo la vita), ad eccezione delle endocrinopatie che sono controllate con ormoni sostitutivi.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I dati nei pazienti con compromissione epatica severa sono troppo limitati per trarre conclusioni in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMFINZI nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per quanto riguarda NSCLC, SCLC, BTC, HCC, carcinoma dell'endometrio e GC/GEJC. Non ci sono dati disponibili. Al di fuori delle indicazioni autorizzate, IMFINZI in associazione a tremelimumab è stato studiato nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni con neuroblastoma, tumore solido e sarcoma, tuttavia i risultati dello studio non hanno consentito di concludere che i benefici di tale uso superino i rischi. I dati al momento disponibili sono riportati ai paragrafi 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

IMFINZI è per uso endovenoso. Deve essere somministrato come soluzione per infusione endovenosa nell'arco di 1 ora (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni riguardanti la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

IMFINZI in associazione a chemioterapia

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a chemioterapia, somministrare IMFINZI prima della chemioterapia lo stesso giorno.

IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, viene somministrato prima tremelimumab, seguito da IMFINZI e poi dalla chemioterapia a base di platino nello stesso giorno di somministrazione.

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a una quinta dose di tremelimumab e terapia di mantenimento con pemetrexed la settimana 16, viene somministrato prima tremelimumab, seguito da IMFINZI e poi dalla terapia di mantenimento con pemetrexed nello stesso giorno di somministrazione.

IMFINZI, tremelimumab e la chemioterapia a base di platino vengono somministrati come infusioni endovenose separate. IMFINZI e tremelimumab sono entrambi somministrati nell'arco di 1 ora. Per la chemioterapia a base di platino, fare riferimento al RCP per le informazioni sulla somministrazione.

Per la terapia di mantenimento con pemetrexed, fare riferimento al RCP per le informazioni sulla somministrazione. Si devono utilizzare sacche per infusione e filtri separati per ciascuna infusione.

Durante il ciclo 1, tremelimumab deve essere seguito da IMFINZI iniziando la somministrazione circa 1 ora (al massimo 2 ore) dopo la fine dell'infusione di tremelimumab. L'infusione della chemioterapia a base di platino deve iniziare circa 1 ora (al massimo 2 ore) dopo la fine dell'infusione di IMFINZI. In assenza di problemi clinicamente significativi durante il ciclo 1, a discrezione del medico, i cicli successivi di IMFINZI possono essere somministrati immediatamente dopo tremelimumab e il periodo tra la fine dell'infusione di IMFINZI e l'inizio della chemioterapia può essere ridotto a 30 minuti.

IMFINZI in associazione a tremelimumab
Quando IMFINZI è somministrato in associazione a tremelimumab, somministrare tremelimumab prima di IMFINZI lo stesso giorno. IMFINZI e tremelimumab sono somministrati come infusioni endovenose separate. Per le informazioni sul dosaggio di tremelimumab, fare riferimento al RCP.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fare riferimento al paragrafo 4.2, Tabella 2 per le modifiche del trattamento raccomandate.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere eziologie alternative. In base alla severità della reazione avversa, il trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab deve essere sospeso o interrotto permanentemente. Deve essere iniziato il trattamento con corticosteroidi o una terapia endocrina. Per gli eventi che richiedono la terapia con corticosteroidi, e dopo il miglioramento a Grado ≤ 1, deve essere iniziata una riduzione graduale dei corticosteroidi e proseguita per almeno 1 mese. In caso di peggioramento o mancato miglioramento, si deve prendere in considerazione l'aumento della dose dei corticosteroidi e/o l'uso di immunosoppressori sistemici addizionali.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Polmonite immuno-mediata
Polmonite o malattia polmonare interstiziale immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, sono state osservate nei pazienti in trattamento con IMFINZI, IMFINZI in associazione a tremelimumab, IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino seguito da IMFINZI in associazione ad olaparib, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). Per gli eventi di Grado 2, deve essere avviato il trattamento con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, seguito da una riduzione graduale della dose. Per gli eventi di Grado 3 o 4, deve essere avviato il trattamento con una dose iniziale di 2-4 mg/kg/giorno di metilprednisolone o equivalente, seguito da una riduzione graduale della dose.

Polmonite e polmonite da radiazioni
L'insorgenza di polmonite da radiazioni è osservata frequentemente nei pazienti sottoposti a radioterapia al polmone e la manifestazione clinica della polmonite e della polmonite da radiazioni è molto simile. Nello studio PACIFIC, nei pazienti che avevano completato il trattamento con almeno 2 cicli di chemioradioterapia concomitante entro 1- 42 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio, sono stati riportati casi di polmonite o polmonite da radiazioni in 161 (33,9%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e 58 (24,8%) nel gruppo placebo, compresi eventi di Grado 3 (3,4% vs. 3,0%) e Grado 5 (1,1% vs. 1,7%). Nello studio AEGEAN, nei pazienti che avevano ricevuto radioterapia post-operatoria (PORT), sono stati riportati casi di polmonite o polmonite da radiazioni in 10 (33,3%)

pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e 3 (11,1%) nel gruppo placebo, compresi 2 pazienti con massimo Grado 3 (6,7%) nel gruppo trattato con IMFINZI

Nello studio ADRIATIC, nei pazienti che avevano completato la chemioradioterapia entro 1- 42 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio, sono stati riportati casi di polmonite o polmonite da radiazioni in 100 (38,2%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e 80 (30,2%) nel gruppo placebo, compresi eventi di Grado 3 (3,1% vs. 2,3%) e Grado 5 (0,4% vs. 0,0).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare la comparsa di segni e sintomi di polmonite o polmonite da radiazioni. Il sospetto di polmonite deve essere confermato attraverso immagini radiografiche e altre infezioni ed eziologie correlate alla malattia devono essere escluse, e gestito come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Epatite immuno-mediata
Epatite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di un'eziologia alternativa chiara, è stata osservata nei pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento e prima di ogni infusione successiva, monitorare i livelli di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, bilirubina totale e fosfatasi alcalina. Considerare ulteriore monitoraggio sulla base della valutazione clinica. L'epatite immuno-mediata deve essere gestita come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per tutti i gradi.

Colite immuno-mediata
Colite o diarrea immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, è stata osservata nei pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). Sono state segnalate reazioni avverse al farmaco di perforazione intestinale e perforazione dell'intestino crasso in pazienti che ricevevano IMFINZI in associazione a tremelimumab. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di colite/diarrea e perforazione intestinale e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati a una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4. Consultare immediatamente un chirurgo se si sospetta una perforazione intestinale di QUALSIASI grado.

Endocrinopatie immuno-mediate
Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediati
L'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la tiroidite immuno-mediati sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia e l'ipotiroidismo può insorgere in seguito all'ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità tiroidea prima di iniziare la terapia e periodicamente durante il trattamento con IMFINZI, secondo quanto indicato in base alla valutazione clinica. L'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la tiroidite immuno-mediati devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. In caso di ipotiroidismo immuno-mediato, iniziare la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei come indicato clinicamente per i Gradi 2-4. In caso di ipertiroidismo immuno-mediato/tiroidite, può essere attuato un trattamento sintomatico per i Gradi 2-4.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata
Insufficienza surrenalica immuno-mediata è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di insufficienza surrenalica. In caso di insufficienza surrenalica sintomatica, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose e dalla terapia ormonale sostitutiva come indicato clinicamente per i Gradi 2-4.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato
Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato, che può presentarsi inizialmente come chetoacidosi diabetica che può essere fatale se non diagnosticata precocemente, è stato osservato in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di diabete mellito di tipo 1. In caso di diabete mellito di tipo 1 sintomatico, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. Può essere iniziato il trattamento con insulina come indicato clinicamente per i Gradi 2-4.

Ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati
Ipofisite o ipopituitarismo immuno-mediati sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di ipofisite o ipopituitarismo. In caso di ipofisite o ipopituitarismo sintomatici, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose e dalla terapia ormonale sostitutiva come indicato clinicamente per i Gradi 2-4.

Nefrite immuno-mediata
Nefrite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità renale prima di iniziare la terapia, periodicamente durante il trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4.

Eruzione cutanea immuno-mediata
Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso il pemfigoide), definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, sono state osservate in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con inibitori PD-1 sono stati riportati casi di Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di eruzione cutanea o dermatiti e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per il Grado 2 > 1 settimana o i Gradi 3 e 4.

Miocardite immuno-mediata
Miocardite immuno-mediata, che può essere fatale, è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di miocardite immuno-mediata e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 2-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4. In assenza di miglioramento entro 2-3 giorni nonostante i corticosteroidi, iniziare tempestivamente una terapia immunosoppressiva aggiuntiva. Alla risoluzione (Grado 0), deve essere iniziata una riduzione graduale dei corticosteroidi e proseguita per almeno 1 mese.

Pancreatite immuno-mediata
Pancreatite immuno-mediata è stata osservata in pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di pancreatite immuno-mediata e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse immuno-mediate
In considerazione del meccanismo d'azione di IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, possono insorgere altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state osservate in pazienti trattati in monoterapia con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia: miastenia gravis, mielite trasversa, miosite, polimiosite, rabdomiolisi, meningite, encefalite, sindrome di Guillain-Barré, trombocitopenia immunologica, artrite immuno-mediata, uveite , cistite non infettiva e polimialgia reumatica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i gradi 2-4.

Reazioni correlate all'infusione
I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. Sono state segnalate reazioni severe correlate all'infusione in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, o in associazione a chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2. Per la severità di Grado 1 o 2, si possono prendere in considerazione premedicazioni per la profilassi di successive reazioni in sede di infusione. Per i Gradi 3 o 4, gestire le reazioni severe correlate all'infusione secondo lo standard istituzionale, le linee guida di pratica clinica appropriate e/o le linee guida aziendali.

Pazienti con malattia autoimmune preesistente
Nei pazienti con malattia autoimmune preesistente (*autoimmune disease*, AID), i dati provenienti dagli studi osservazionali suggeriscono un rischio aumentato di reazioni avverse immuno-correlate in seguito a terapia con inibitori del checkpoint immunitario rispetto ai pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni dell'AID sottostante erano frequenti, ma la maggior parte erano lievi e gestibili.

Precauzione specifica per la malattia (BTC)
Colangite e infezioni delle vie biliari
La colangite e le infezioni delle vie biliari non sono rare nei pazienti con BTC avanzato. Eventi di colangite sono stati segnalati in TOPAZ-1 in entrambi i gruppi di trattamento (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] vs. 8,2% [placebo + chemioterapia]); questi eventi erano per lo più associati a stent biliari e non erano immuno-mediati nell'eziologia. I pazienti con BTC (specialmente quelli con stent biliari) devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di colangite o infezioni delle vie biliari prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari.

Precauzione specifica per il trattamento (IMFINZI in associazione ad olaparib nel carcinoma dell'endometrio)
Tossicità ematologica
È stata segnalata aplasia specifica della serie rossa (*Pure red cell aplasia*, PRCA) (vedere paragrafo 4.8) quando il trattamento di mantenimento con olaparib è stato utilizzato in associazione ad IMFINZI, dopo il trattamento con IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino. Se la PRCA è confermata, il trattamento con IMFINZI e olaparib deve essere interrotto permanentemente.

E' stata segnalata anemia emolitica autoimmune (*Autoimmune haemolytic anemia*, AIHA) quando il trattamento di mantenimento con olaparib è stato utilizzato in associazione ad IMFINZI, dopo il trattamento con IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino. Se l'AIHA è confermata, il trattamento con IMFINZI e olaparib deve essere interrotto permanentemente.

NSCLC metastatico
Sono disponibili dati limitati nei pazienti anziani (≥ 75 anni) trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si raccomanda un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio di questo regime su base individuale.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti che presentavano le seguenti patologie: un punteggio basale del *performance status* secondo i criteri ECOG ≥ 2; una malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio della sperimentazione; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che hanno richiesto l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente); malattie intercorrenti incontrollate; tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento con IMFINZI. In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio per ogni singolo soggetto.
La sicurezza dell'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) concomitante con IMFINZI in pazienti affetti da ES-SCLC non è nota.

Per maggiori informazioni sui criteri di esclusione per ciascuno studio specifico, vedere paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori prima di iniziare durvalumab, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente), non è raccomandato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di durvalumab. Tuttavia, corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato durvalumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi farmacocinetici (PK) ufficiali di interazioni farmacologiche con durvalumab. Dato che le vie primarie di eliminazione di durvalumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticoloendoteliale o la disponibilità target-mediata, non sono previste interazioni farmacologiche metaboliche. Le interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco di durvalumab in associazione ad altri agenti terapeutici sono state confrontate con quelle di durvalumab negli studi CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA e DUO-E; non sono state identificate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione
Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con durvalumab e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di durvalumab.

Gravidanza
I dati relativi all'uso di durvalumab in donne in gravidanza non esistono. In base al suo meccanismo d'azione, durvalumab può avere un impatto potenziale sul mantenimento della gravidanza e, in un modello murino di gravidanza allogenica, è stato riscontrato che l'interruzione del segnale di PD-L1 dà luogo ad un aumento di perdite fetali. Studi condotti su animali con durvalumab non indicano alcuna forma di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG1 umana attraversa la barriera placentare e il trasferimento di durvalumab nella placenta è stato confermato in studi condotti su animali. Durvalumab quando somministrato a donne in gravidanza può causare danno fetale, pertanto durvalumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di durvalumab.

Allattamento
Non è noto se durvalumab sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili, ricavati in scimmie cynomolgus, hanno mostrato livelli bassi di durvalumab nel latte materno al giorno 28 dopo la nascita (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, ma il potenziale di assorbimento e danno nel neonato non sono noti. Tuttavia, non può essere escluso un potenziale rischio per il lattante. Una decisione deve essere presa se interrompere l'allattamento,

interrompere la terapia o astenersi dalla terapia con durvalumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non sono disponibili dati sui potenziali effetti di durvalumab sulla fertilità nell'uomo o negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durvalumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
IMFINZI in monoterapia
La sicurezza di IMFINZI in monoterapia si basa sui dati aggregati di 4 642 pazienti con diversi tipi di tumore. IMFINZI è stato somministrato a una dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane, 20 mg/kg ogni 4 settimane o 1 500 mg ogni 4 settimane. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state tosse/tosse produttiva (18,1%), diarrea (15,1%), eruzione cutanea (15,0%), artralgia (12,4%), piressia (12,5%), dolore addominale (11,8%), infezioni delle vie respiratorie superiori (11,8%), prurito (11,1%) e ipotiroidismo (11,6%). Le reazioni avverse di Grado NCI CTCAE ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state infezione polmonare (3,4%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,5%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nel 3,9% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento, sono state polmonite (1,1%) e infezione polmonare (0,8%).

IMFINZI è stato rinviato o interrotto a causa di reazioni avverse nel 13,1% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato al rinvio o all'interruzione della dose sono state infezione polmonare (2,3%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,0%).

La sicurezza di IMFINZI in monoterapia in pazienti trattati per HCC si basa sui dati di 492 pazienti ed è risultata coerente con il profilo di sicurezza globale nel gruppo di trattamento con IMFINZI in monoterapia (N = 4 642). Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state AST aumentata/ALT aumentata (20,3%), dolore addominale (17,9%), diarrea (15,9%), prurito (15,4%) ed eruzione cutanea (15,2%). Le reazioni avverse di Grado ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state AST aumentata/ALT aumentata (8,1%) e dolore addominale (2,2%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nel 3,7% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state AST aumentata/ALT aumentata (0,8%) e epatite (0,6%).

IMFINZI è stato rinviato o interrotto a causa di reazioni avverse nell'11,6% dei pazienti. La reazione avversa più comune che ha portato al rinvio o all'interruzione della dose è stata AST aumentata/ALT aumentata (5,9%).

IMFINZI in associazione a chemioterapia
La sicurezza di IMFINZI in associazione a chemioterapia si basa sui dati aggregati di 2 244 pazienti da 6 studi (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA e MATTERHORN). Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state neutropenia (44,6%), nausea (42,4%), stanchezza (41,2%), anemia (37,4%), diarrea (27,5%), stipsi (26,7%), appetito ridotto (24,0%), alopecia (22,0%), neuropatia periferica (21,6%), trombocitopenia (19,7%), eruzione cutanea (19,7%), vomito (18,8%), dolore addominale (17,9%), piressia (15,2%), leucopenia (14,9%), prurito (12,5%), ipotiroidismo (11,1%), artralgia (10,9%), tosse/tosse produttiva (10,8%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (10,5%). Le reazioni avverse di Grado NCI CTCAE ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state neutropenia (28,5%), anemia (11,9%), trombocitopenia (5,6%),

leucopenia (4,9%), stanchezza (3,3%), infezione polmonare (2,5%), neutropenia febbrile (2,4%), e diarrea (2,3%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nel 6,2% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state polmonite (0,8%), eruzione cutanea (0,6%), epatite (0,5%), e stanchezza (0,5%).

IMFINZI è stato rinviato o interrotto a causa di reazioni avverse nel 32,4% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato al rinvio o all'interruzione della dose sono state neutropenia (15,5%), trombocitopenia (4,1%), anemia (3,3%), leucopenia (2,0%), stanchezza (2,0%), e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,0%).

IMFINZI in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino
La sicurezza di IMFINZI somministrato in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia si basa sui dati di 330 pazienti con NSCLC metastatico. Le reazioni avverse più comuni (> 20%) sono state anemia (49,7%), nausea (41,5%), neutropenia (41,2%), stanchezza (36,1%), eruzione cutanea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) e diarrea (21,5%). Le reazioni avverse di Grado NCI CTCAE ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), infezione polmonare (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), stanchezza (5,2%), lipasi aumentata (3,9%), amilasi aumentata (3,6%), neutropenia febbrile (2,4%), colite (2,1%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,1%).

Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nell'8,5% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state infezione polmonare (2,1%) e colite (1,2%).

Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto a causa di reazioni avverse nel 49,4% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato a interruzioni della dose sono state neutropenia (16,1%), anemia (10,3%), trombocitopenia (7,3%), leucopenia (5,8%), infezione polmonare (5,2%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (4,8%), colite (3,3%) e polmonite (3,3%).

IMFINZI in associazione a tremelimumab 300 mg
La sicurezza di IMFINZI somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg si basa su dati aggregati (gruppo HCC) in 462 pazienti con HCC dello studio HIMALAYA e di un altro studio su pazienti con HCC, lo Studio 22. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state eruzione cutanea (32,5%), prurito (25,5%), diarrea (25,3%), dolore addominale (19,7%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (18,0%), piressia (13,9%), ipotiroidismo (13,0%), tosse/tosse produttiva (10,8%), edema periferico (10,4%) e lipasi aumentata (10,0%) (vedere Tabella 4). Le reazioni avverse severe più comuni (Grado NCI CTCAE ≥ 3) sono state aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (8,9%), lipasi aumentata (7,1%) amilasi aumentata (4,3%) e diarrea (3,9%).

Le reazioni avverse severe più comuni sono state colite (2,6%), diarrea (2,4%), infezione polmonare (2,2%) ed epatite (1,7%).

La frequenza di interruzione permanente del trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 6,5%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state epatite (1,5%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (1,3%).

La severità delle reazioni avverse al farmaco è stata valutata in base alla CTCAE che definisce il grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = severo, grado 4 = potenzialmente fatale e grado 5 = decesso.

IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino seguito da IMFINZI in associazione a olaparib 300 mg due volte al giorno
La sicurezza di IMFINZI somministrato in associazione a chemioterapia a base di platino seguito da IMFINZI in associazione a olaparib 300 mg due volte al giorno si basa sui dati di 238 pazienti con carcinoma dell'endometrio. Le reazioni avverse più comuni (> 20%) sono state anemia (61,8%), nausea (54,6%), stanchezza (54,2%), neuropatia periferica (51,7%), alopecia (50,8%), neutropenia (39,5%), stipsi (32,8%), trombocitopenia (29,8%), diarrea (28,2%), vomito (25,6%), artralgia (24,4%), eruzione cutanea (23,5%), dolore addominale (23,5%), appetito ridotto (23,1%) e leucopenia (20,2%).

Le reazioni avverse più comuni (> 2%) NCI CTCAE di Grado ≥ 3 sono state neutropenia (25,2%), anemia (23,5%), leucopenia (6,7%), trombocitopenia (5,9%), stanchezza (5,5%), neutropenia febbrile (3,4%), nausea (2,9%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,9%) e neuropatia periferica (2,5%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente nel 4,6% delle pazienti. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione del trattamento è stata la polmonite (1,7%).

IMFINZI è stato interrotto nel 38,2% delle pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della dose sono state anemia (13,4%), trombocitopenia (11,8%), neutropenia (10,1%), leucopenia (2,9%), ipotiroidismo (2,1%) e infezione delle vie respiratorie superiori (2,1%).

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 3 riporta l'incidenza delle reazioni avverse nei dati aggregati di sicurezza di IMFINZI in monoterapia (N=4 642), nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a chemioterapia (N=2 244) e nelle pazienti trattate con IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di platino seguito da IMFINZI in associazione a olaparib (chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib) (N=238). Salvo altrimenti indicato, la Tabella 4 riporta l'incidenza delle reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino nello studio POSEIDON (N=330) e nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione ad una dose singola di tremelimumab 300 mg nel gruppo HCC (N=462). Le reazioni avverse sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza. La categoria corrispondente di frequenza per ogni ADR è definita come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine di severità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco osservate in pazienti trattati con IMFINZI

	IMFINZI in monoterapia	**IMFINZI in associazione con chemioterapia**	**Chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib***
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori[a]		Infezioni delle vie respiratorie superiori[a]
Comune	Infezione polmonare[b,c], influenza, candidiasi orale, infezioni dentali e dei tessuti molli orali[d]	Infezione polmonare[b,c], infezioni delle vie respiratorie superiori[a], infezioni dentali e dei tessuti molli orali[d]	Infezione polmonare, candidiasi orale, infezioni dentali e dei tessuti molli orali[d]
Non comune		Candidiasi orale, influenza	Influenza
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune		Anemia, leucopenia[e], neutropenia[f], trombocitopenia[g]	Anemia[h], leucopenia[h], neutropenia[h], trombocitopenia[h]

	IMFINZI in monoterapia	**IMFINZI in associazione con chemioterapia**	**Chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib***
Comune		Neutropenia febbrile,	Aplasia specifica della serie rossa, neutropenia febbrile[h], linfopenia[i]
Non comune	Trombocitopenia immunologica[c]	Pancitopenia[c]	Pancitopenia[h]
Raro		Trombocitopenia immunologica	
Disturbi del sistema immunitario			
Comune			Ipersensibilità[i,j]
Patologie endocrine			
Molto comune	Ipotiroidismo[k]	Ipotiroidismo[k]	Ipotiroidismo
Comune	Ipertiroidismo[l]	Ipertiroidismo[l]	Ipertiroidismo, tiroidite
Non comune	Tiroidite[m], insufficienza surrenalica, ipofisite/ipopituitarismo, diabete mellito di tipo 1	Insufficienza surrenalica, diabete mellito di tipo 1, ipofisite/ipopituitarismo, tiroidite[m]	
Raro	Diabete insipido		
Patologie dell'occhio			
Non comune			Uveite
Raro	Uveite	Uveite	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune		Appetito ridotto	Appetito ridotto[h]
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune		Neuropatia periferica[n]	Neuropatia periferica, capogiro[i], cefalea[i], disgeusia[i,o]
Non comune	Miastenia gravis, encefalite[c,p]	Miastenia gravis	
Raro	Meningite	Encefalite[p], sindrome di Guillain-Barré	
Non nota	Sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa[q]		
Patologie vascolari			
Comune			Eventi tromboembolici venosi[i,r]
Raro		Trombosi venosa profonda[s]	
Patologie cardiache			
Non comune	Miocardite	Infarto miocardico acuto[t,u], miocardite[c]	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	Tosse/tosse produttiva	Tosse/tosse produttiva	Tosse/tosse produttiva, dispnea[i,v]
Comune	Polmonite[c,w], disfonia	Polmonite[c,w] , disfonia	Polmonite, disfonia
Non comune	Malattia polmonare interstiziale	Malattia polmonare interstiziale[c], embolia polmonare[s]	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali			

	IMFINZI in monoterapia	**IMFINZI in associazione con chemioterapia**	**Chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib***
Molto comune	Diarrea, dolore addominale[x]	Diarrea, dolore addominale[x], stipsi, nausea, vomito	Diarrea, dolore addominale[x], stipsi[h], nausea[h], vomito[h], stomatite[h]
Comune		Stomatite[y], colite[z]	Dispepsia[i], colite[z]
Non comune	Colite[c,z], pancreatite[aa]	Pancreatite[aa], insufficienza esocrina pancreatica	
Raro	Malattia celiaca[q] Insufficienza esocrina pancreatica	Malattia celiaca[q]	
Patologie epatobiliari			
Molto comune		Aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata[bb]	Aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata
Comune	Epatite[c,cc], aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata[c,bb]	Epatite[c,cc]	
Non comune			Epatite[cc]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	Eruzione cutanea[dd], prurito	Eruzione cutanea[dd], alopecia, prurito	Eruzione cutanea[dd], alopecia[h], prurito
Comune	Sudorazioni notturne	Dermatite	Dermatite[ee]
Non comune	Dermatite, psoriasi, pemfigoide[ff]	Pemfigoide[ff], sudorazioni notturne, psoriasi	Sudorazioni notturne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	Artralgia	Artralgia	Artralgia[h], mialgia
Comune	Mialgia	Mialgia	
Non comune	Miosite[gg], artrite immuno-mediata[hh],	Artrite immuno-mediata[hh], miosite[gg]	Miosite
Raro	Polimiosite[ii], polimialgia reumatica	Polimialgia reumatica[ij]	Polimialgia reumatica[ij]
Patologie renali e urinarie			
Molto comune			Creatinina ematica aumentata
Comune	Creatinina ematica aumentata, disuria	Creatinina ematica aumentata, disuria	Disuria
Non comune	Nefrite[kk], cistite non infettiva	Cistite non infettiva, nefrite[kk]	Cistite non infettiva[h]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	Piressia	Piressia, stanchezza[ll],	Piressia, stanchezza[h], Edema periferico[mm]
Comune	Edema periferico[mm]	Edema periferico[mm]	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Comune	Reazione correlata a infusione[nn]	Reazione correlata a infusione[nn]	Reazione correlata a infusione

Le frequenze delle reazioni avverse potrebbero non essere dovute completamente al solo durvalumab, ma possono includere il contributo della malattia sottostante o di altri medicinali usati in associazione.
* studio complessivo del trattamento con un massimo di sei cicli di 21 giorni con chemioterapia a base di platino in associazione ad IMFINZI, seguiti da IMFINZI in associazione ad olaparib.
[a] include laringite, nasofaringite, ascesso peritonsillare, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezione delle vie respiratorie superiori.
[b] include polmonite da *pneumocystis jirovecii*, infezione polmonare, polmonite da adenovirus, polmonite batterica, polmonite da citomegalovirus, polmonite da *haemophilus*, polmonite pneumococcica, polmonite streptococcica, polmonite da candida, polmonite da *klebsiella* e polmonite da legionella.
[c] include esito fatale.
[d] include gengivite, infezione orale, periodontite, pulpite dentale, ascesso del dente e infezione dentaria.
[e] include leucopenia e conta dei leucociti diminuita.
[f] include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.
[g] include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.
[h] la reazione avversa si applica solo alle reazioni avverse correlate alla chemioterapia nello studio DUO-E.
[i] la reazione avversa si applica solo alle reazioni avverse correlate ad olaparib nello studio DUO-E.
[j] include ipersensibilità al farmaco e ipersensibilità.
[k] include ipotiroidismo autoimmune, ipotiroidismo, ipotiroidismo immuno-mediato, aumento dei livelli di ormone stimolante la tiroide nel sangue.
[l] include ipertiroidismo, malattia di Graves, ipertiroidismo immuno-mediato e riduzione dei livelli di ormone stimolante la tiroide nel sangue.
[m] include tiroidite autoimmune, tiroidite immuno-mediata, tiroidite e tiroidite subacuta.
[n] include neuropatia periferica, parestesia e neuropatia sensitiva periferica.
[o] include disgeusia e disturbo del gusto.
[p] include encefalite, encefalite autoimmune, encefalite immuno-mediata ed encefalite non infettiva .
[q] eventi riportati dai dati post-marketing.
[r] comprende trombosi venosa profonda, embolia, embolia venosa, trombosi venosa pelvica, trombosi di vena superficiale e trombosi.
[s] la reazione avversa si applica solo alle reazioni avverse correlate all'oxaliplatino nello studio MATTERHORN.
[t] la reazione avversa si applica solo alle reazioni avverse correlate al 5-FU (5-fluorouracile) nello studio MATTERHORN.
[u].include sindrome coronarica acuta, infarto miocardico acuto, infarto miocardico, ischemia miocardica e malattia coronarica.
[v] include dispnea e dispnea da sforzo.
[w] include polmonite e malattia polmonare immuno-mediata.
[x] include dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore al fianco.
[y] include stomatite e infiammazione delle mucose.
[z] include colite, enterite, enterocolite, enterocolite immuno-mediata e proctite.
[aa] include pancreatite, pancreatite acuta, pancreatite necrotizzante e pancreatite immuno-mediata.
[bb] include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate.
[cc] include epatite, epatite autoimmune, epatite tossica, epatite acuta, epatotossicità, epatite immuno-mediata, e citolisi epatica.
[dd] include eruzione eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea pustolosa, eritema, eczema ed eruzione cutanea.
[ee] include dermatite e dermatite immuno-mediata.
[ff] include pemfigoide, dermatite bollosa e pemfigo. In sperimentazioni completate e in corso, la frequenza riportata è non comune.
[gg] include miosite e rabdomiolisi.
[hh] include artrite autoimmune, artrite immuno-mediata, poliartrite, e artrite reumatoide.
[ii] è stata osservata polimiosite (fatale) in un paziente trattato con IMFINZI in uno studio clinico sponsorizzato in corso al di fuori dell'insieme dei dati aggregati.
[jj] non osservato nel gruppo IMFINZI+Chemioterapia o nel dataset di chemioterapia a base di platino+IMFINZI+olaparib, ma osservato in altri studi clinici sponsorizzati da AstraZeneca.
[kk] include nefrite autoimmune, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa e nefrite immuno-mediata.

[ll] include stanchezza e astenia.
[mm] include edema periferico e tumefazione periferica.
[nn] include reazione correlata all'infusione e orticaria con esordio il giorno della somministrazione o 1 giorno dopo la somministrazione.

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco osservate in pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab

	IMFINZI in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino	**IMFINZI in associazione a tremelimumab 300 mg**
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori[a], infezione polmonare[b]	
Comune	Influenza, candidiasi orale	Infezioni delle vie respiratorie superiori[a], infezione polmonare[b], influenza, infezioni dentali e dei tessuti molli orali[c]
Non comune	Infezioni dentali e dei tessuti molli orali[c]	Candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune	Anemia[d], neutropenia[d,e], trombocitopenia[d,f], leucopenia[d,g]	
Comune	Neutropenia febbrile[d], pancitopenia[d]	
Non comune	Trombocitopenia immunologica	
Non nota		Trombocitopenia immunologica[h]
Patologie endocrine		
Molto comune	Ipotiroidismo[i]	Ipotiroidismo[i]
Comune	Ipertiroidismo[j], insufficienza surrenalica, ipopituitarismo/ipofisite, tiroidite[k]	Ipertiroidismo[j], tiroidite[k], insufficienza surrenalica
Non comune	Diabete insipido, diabete mellito di tipo 1	Ipopituitarismo/ipofisite
Non nota		Diabete insipido[h], diabete mellito di tipo 1[h]
Patologie dell'occhio		
Non comune	Uveite	
Raro		Uveite[h]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Appetito ridotto[d]	
Patologie del sistema nervoso		
Comune	Neuropatia periferica[d,l]	
Non comune	Encefalite[m]	Miastenia gravis, meningite
Non nota	Miastenia gravis[n], sindrome di Guillain-Barré[n], meningite[n], mielite trasversa[o]	Sindrome di Guillain-Barré[h], encefalite[h], mielite trasversa[o]
Patologie cardiache		
Non comune	Miocardite[p]	Miocardite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto comune	Tosse/tosse produttiva	Tosse/tosse produttiva
Comune	Polmonite[q], disfonia	Polmonite[q]
Non comune	Malattia polmonare interstiziale	Disfonia, malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Nausea[d], diarrea, stipsi[d], vomito[d]	Diarrea, dolore addominale[r]

Comune	Stomatite[d,s], amilasi aumentata, dolore addominale[r], lipasi aumentata, colite[t], pancreatite[u]	Lipasi aumentata, amilasi aumentata, colite[t], pancreatite[u]
Raro	Malattia celiaca[n]	Malattia celiaca[h]
Non nota	Perforazione intestinale[n], perforazione dell'intestino crasso[n]	Perforazione intestinale[h], perforazione dell'intestino crasso[h]
Patologie epatobiliari		
Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata[v]	Aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata[v]
Comune	Epatite[w]	Epatite[w]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Alopecia[d], eruzione cutanea[x], prurito	Eruzione cutanea[x], prurito
Comune		Dermatite[y], sudorazioni notturne
Non comune	Dermatite, sudorazioni notturne, pemfigoide	Pemfigoide
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Molto comune	Artralgia	
Comune	Mialgia	Mialgia
Non comune	Miosite[z], polimiosite[z], artrite immuno-mediata[n]	Miosite[z], polimiosite[z], artrite immuno-mediata, polimialgia reumatica
Non nota	Polimialgia reumatica[n]	
Patologie renali e urinarie		
Comune	Creatinina ematica aumentata, disuria	Creatinina ematica aumentata, disuria
Non comune	Nefrite, cistite non infettiva	Nefrite[aa]
Non nota		Cistite non infettiva[h]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Stanchezza[d], piressia	Piressia, edema periferico[bb]
Comune	Edema periferico[bb]	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Comune	Reazione correlata a infusione[cc]	Reazione correlata a infusione[cc]

[a] Include laringite, rinofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezione delle vie respiratorie superiori.
[b] Include infezione polmonare da *pneumocystis jirovecii*, infezione polmonare e polmonite batterica.
[c] Include periodontite, pulpite dentale, ascesso del dente e infezione dentaria.
[d] La reazione avversa si applica solo alle reazioni avverse da chemioterapia nello studio POSEIDON.
[e] Include neutropenia e conta dei neutrofili ridotta.
[f] Include conta piastrinica ridotta e trombocitopenia.
[g] Include leucopenia e conta dei globuli bianchi ridotta.
[h] La reazione avversa non è stata osservata nel gruppo HCC, ma è stata segnalata in pazienti trattati con IMFINZI o IMFINZI+tremelimumab negli studi clinici sponsorizzati da AstraZeneca.
[i] Include ormone stimolante la tiroide nel sangue aumentato, ipotiroidismo e ipotiroidismo immuno-mediato.
[j] Include ormone stimolante la tiroide nel sangue diminuito e ipertiroidismo.
[k] Include tiroidite autoimmune, tiroidite immuno-mediata, tiroidite e tiroidite subacuta.
[l] Include neuropatia periferica, parestesia e neuropatia sensoriale periferica.
[m] Include encefalite ed encefalite autoimmune.
[n] La reazione avversa non è stata osservata nello studio POSEIDON ma è stata segnalata in pazienti trattati con IMFINZI o IMFINZI+tremelimumab in studi clinici al di fuori del dataset dello studio POSEIDON.
[o] Segnalato in studi al di fuori dello studio POSEIDON e del gruppo HCC
[p] Include miocardite autoimmune.
[q] Include polmonite immuno-mediata e polmonite.
[r] Include dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore al fianco.
[s] Include infiammazione delle mucose e stomatite.
[t] Include colite, enterite ed enterocolite.
[u] Include pancreatite autoimmune, pancreatite e pancreatite acuta.

[v] Include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate.
[w] Include epatite autoimmune, epatite, danno epatocellulare, epatotossicità, epatite acuta ed epatite immuno-mediata.
[x] Include eczema, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa e eruzione cutanea pustolosa.
[y] Include dermatite e dermatite immuno-mediata.
[z] Include rabdomiolisi, miosite, e polimiosite.
[aa] Include nefrite autoimmune e nefrite immuno-mediata.
[bb] Include edema periferico e tumefazione periferica.
[cc] Include reazioni correlate all'infusione e orticaria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

IMFINZI è associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica e/o modifiche del trattamento. I dati riportati di seguito per reazioni avverse immuno-mediate rispecchiano il database di sicurezza combinato per IMFINZI in monoterapia di 4 642 pazienti inclusi negli studi PACIFIC, HIMALAYA e ADRIATIC e studi aggiuntivi in pazienti con vari tumori solidi, in indicazioni per le quali durvalumab non è approvato. In tutti gli studi, IMFINZI è stato somministrato a una dose pari a 10 mg/kg ogni 2 settimane, 20 mg/kg ogni 4 settimane o 1 500 mg ogni 3 o 4 settimane. Sono presentati i dettagli relativi alle reazioni avverse per IMFINZI quando viene somministrato in associazione a chemioterapia se si osservano differenze clinicamente rilevanti rispetto a IMFINZI in monoterapia.

I dati relativi alle reazioni avverse immuno-mediate seguenti sono basati anche su 2 280 pazienti che hanno ricevuto IMFINZI 20 mg/kg ogni 4 settimane in associazione a tremelimumab 1 mg/kg oppure IMFINZI 1 500 mg/kg in associazione a tremelimumab 75 mg ogni 4 settimane. I dettagli delle reazioni avverse significative di IMFINZI somministrato in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino sono presentati se sono state osservate differenze clinicamente significative rispetto a IMFINZI in associazione a tremelimumab.

I dati per le seguenti reazioni avverse immuno-mediate riflettono anche il database di sicurezza combinato per IMFINZI in associazione a tremelimumab 300 mg dei 462 pazienti con HCC (il gruppo HCC). In questi due studi, IMFINZI è stato somministrato a una dose di 1 500 mg in associazione a tremelimumab 300 mg ogni 4 settimane.

Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Polmonite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia (n=4 642, diversi tipi di tumori), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 147 (3,2%) pazienti, compresi Grado 3 in 37 (0,8%) pazienti, Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti e Grado 5 in 10 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: 1-1 308 giorni). Centoquattordici pazienti su 147 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 4 pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori compresi infliximab e ciclosporina. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 60 pazienti. La risoluzione si è verificata in 85 pazienti.

La polmonite immuno-mediata si è manifestata più frequentemente nei pazienti reclutati nello studio PACIFIC che avevano completato la chemioradioterapia concomitante entro 1-42 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio (10,7%), rispetto a quanto riscontrato nei pazienti inclusi nel database di sicurezza combinato (1,0%).

Nello studio PACIFIC (n=475 nel braccio di trattamento con IMFINZI e n=234 nel braccio di trattamento con placebo) la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 47 (9,9%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e in 14 (6,0%) pazienti nel gruppo placebo, compresi Grado 3 in 9 (1,9%) pazienti trattati con IMFINZI vs. 6 (2,6%) pazienti nel gruppo trattato con placebo e Grado 5 (fatale) in 4 (0,8%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI vs. 3 (1,3%) pazienti nel gruppo trattato

con il placebo. Il tempo mediano all'insorgenza nel gruppo trattato con IMFINZI è stato di 46 giorni (intervallo: 2-342 giorni) vs. 57 giorni (intervallo: 26-253 giorni) nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con IMFINZI, tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 30 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 2 pazienti hanno ricevuto anche infliximab. Nel gruppo placebo, tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 12 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi e 1 paziente ha ricevuto anche ciclofosfamide e tacrolimus. La risoluzione si è verificata in 29 pazienti del gruppo di trattamento con IMFINZI vs. 6 nel gruppo placebo.

Nello studio ADRIATIC, nei pazienti con LS-SCLC (n= 262 nel braccio di trattamento con IMFINZI e n= 265 nel braccio di trattamento con placebo), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 31 (11,8%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e in 8 (3,0%) pazienti nel gruppo placebo, compresi Grado 3 in 5 (1,9%) pazienti trattati con IMFINZI vs. 1 (0,4%) paziente nel gruppo trattato con placebo e Grado 5 (fatale) in 1 (0,4%) paziente nel gruppo trattato con IMFINZI. Il tempo mediano all'insorgenza nel gruppo trattato con IMFINZI è stato di 55 giorni (intervallo: 1-375 giorni) vs. 65,5 giorni (intervallo: 24-124 giorni) nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con IMFINZI tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 25 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 1 paziente ha ricevuto anche infliximab. Nel gruppo placebo tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 7 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi. La risoluzione si è verificata in 18 pazienti del gruppo di trattamento con IMFINZI vs. 3 nel gruppo placebo.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 86 (3,8%) pazienti, compresi Grado 3 in 30 (1,3%) pazienti, Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente e Grado 5 (fatale) in 7 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 8-912 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 79 degli 86 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Sette pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 39 pazienti. La risoluzione si è verificata in 51 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 6 (1,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 1 (0,2%) paziente e Grado 5 (fatale) in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 29 giorni (intervallo: 5-774 giorni). Sei pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 5 dei 6 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 3 pazienti.

Nello studio DUO-E, su 238 pazienti trattati con chemioterapia a base di platino in associazione ad IMFINZI, seguito da IMFINZI in associazione a olaparib (braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib), si è manifestata una polmonite immuno-mediata in 5 (2,1%) pazienti, compreso Grado 3 in 3 (1,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 65-321 giorni). Cinque pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, inclusi 4 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). La risoluzione si è verificata in tutti e 5 i pazienti.

Epatite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 120 (2,6%) pazienti, compresi Grado 3 in 70 (1,5%) pazienti, Grado 4 in 9 (0,2%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 6 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 36 giorni (intervallo: 1-644 giorni). Novantaquattro pazienti su 120 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Nove pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori compreso il trattamento con micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente in 30 pazienti. La risoluzione si è verificata in 56 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 80 (3,5%) pazienti, compresi Grado 3 in 48 (2,1%) pazienti, Grado 4 in 8 (0,4%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 36 giorni (intervallo: 1-533 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 68 degli 80 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Otto pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 27 pazienti. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 34 (7,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 20 (4,3%) pazienti, Grado 4 in 1 (0,2%) paziente e Grado 5 (fatale) in 3 (0,6%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 29 giorni (intervallo: 13-313 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 32 dei 34 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Nove pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 13 pazienti.

Colite immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la colite o la diarrea immuno-mediate si sono manifestate in 79 (1,7%) pazienti, compresi Grado 3 in 15 (0,3%) pazienti e Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 72 giorni (intervallo: 1-920 giorni). Cinquantacinque pazienti su 79 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Cinque pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori compresi infliximab e micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente in 15 pazienti. La risoluzione si è verificata in 54 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la colite o la diarrea immuno-mediate si sono manifestate in 167 (7,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 76 (3,3%) pazienti e Grado 4 in 3 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 3-906 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 151 dei 167 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Ventidue pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 54 pazienti. La risoluzione è avvenuta in 141 pazienti.
La perforazione intestinale e la perforazione dell'intestino crasso sono state segnalate raramente nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab.

Nel gruppo HCC (n=462), si sono manifestate colite o diarrea immuno-mediate in 31 (6,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (3,7%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 23 giorni (intervallo: 2-479 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 28 dei 31 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Quattro pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 5 pazienti. La risoluzione si è verificata in 29 pazienti.
La perforazione intestinale è stata osservata in pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab (raro) in studi al di fuori del gruppo HCC.

Endocrinopatie immuno-mediate
Ipotiroidismo immuno-mediato
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipotiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 384 (8,3%) pazienti, compreso Grado 3 in 7 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 90,5 giorni (intervallo: 1-951 giorni). Dei 384 pazienti, 379 hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva e 7 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) per ipotiroidismo immuno-mediato. Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di ipotiroidismo immuno-mediato. La risoluzione si è verificata in 79 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'ipotiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 209 (9,2%) pazienti, compreso Grado 3 in 6

(0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 1-624 giorni). Tredici pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 13 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione è avvenuta in 52 pazienti. L'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato in 25 pazienti o da tiroidite immuno-mediata in 2 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestato ipotiroidismo immuno-mediato in 46 (10,0%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 26-763 giorni). Un paziente ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia, inclusa la terapia ormonale sostitutiva. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti. In 4 pazienti l'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato.

Ipertiroidismo immuno-mediato
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipertiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 76 (1,6%) pazienti, . Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 43 giorni (intervallo: 1-253 giorni). Settantuno pazienti su 76 hanno ricevuto una terapia medica (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcioantagonista o beta-bloccante), 15 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 pazienti su 15 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi sistemici (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di ipertiroidismo immuno-mediato. La risoluzione si è verificata in 62 pazienti. Trentuno pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a ipertiroidismo.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'ipertiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 62 (2,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 33 giorni (intervallo: 4-176 giorni). Diciotto pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 11 dei 18 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Cinquantatré pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonista o beta-bloccante). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestato ipertiroidismo immuno-mediato in 21 (4,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 30 giorni (intervallo: 13-60 giorni). Quattro pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e tutti e quattro hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Venti pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonista o betabloccante). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa dell'ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 17 pazienti.

Tiroidite immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la tiroidite immuno-mediata si è manifestata in 21 (0,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 14-217 giorni). Dei 21 pazienti, 18 pazienti hanno ricevuto una terapia ormonale sostitutiva e 3 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di tiroidite immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 8 pazienti. Cinque pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a tiroidite.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la tiroidite immuno-mediata si è manifestata in 15 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 22-141 giorni). Cinque pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 2 dei 5 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tredici pazienti

hanno avuto bisogno di un'altra terapia, inclusi la terapia ormonale sostitutiva, tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonista o beta-bloccante. Nessun paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di tiroidite immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata tiroidite in 6 (1,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: 7-84 giorni). Due pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 2 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia, inclusa la terapia ormonale sostitutiva. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è manifestata in 24 (0,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 8 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 157,5 giorni (intervallo: 20-547 giorni). Tutti i 24 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici; 8 dei 24 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di insufficienza surrenalica immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è manifestata in 33 (1,4%) pazienti, compresi Grado 3 in 16 (0,7%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 105 giorni (intervallo: 20-428 giorni). Trentadue pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 10 dei 32 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in un paziente. La risoluzione si è verificata in 11 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata insufficienza surrenalica immuno-mediata in 6 (1,3%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 64 giorni (intervallo: 43-504 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 6 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è manifestato in 5 (0,1%) pazienti, compreso Grado 3 in 3 (< 0,1%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo all'insorgenza è stato di 43 giorni (intervallo: 29-631 giorni). Tutti e cinque i pazienti hanno richiesto una terapia insulinica. IMFINZI è stato interrotto permanentemente in un paziente. Un paziente è guarito e un paziente è guarito con sequele.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è manifestato in 6 (0,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente e Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 58 giorni (intervallo: 7-220 giorni). Per tutti i pazienti è stata necessaria insulina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 1 paziente. La risoluzione si è verificata in 1 paziente.

Ipofisite/Ipopituitarismo immuno-mediati
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati si sono manifestati in 6 (0,1%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,1%) pazienti. Il tempo all'insorgenza degli eventi è stato di 85 giorni (intervallo: 44-225 giorni). Tre pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno), tre pazienti hanno interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati e la risoluzione si è verificata in 1 paziente.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati si sono manifestati in 16 (0,7%) pazienti, compreso

Grado 3 in 8 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi è stato di 123 giorni (intervallo: 63-388 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 16 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Quattro pazienti hanno avuto bisogno anche di terapia endocrina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 7 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si sono manifestati ipofisite/ipopituarismo immuno-mediati in 5 (1,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 149 giorni (intervallo: 27-242 giorni). Quattro pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 4 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tre pazienti hanno avuto bisogno anche di terapia endocrina. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Nefrite immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la nefrite immuno-mediata si è manifestata in 17 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 4 (0,1%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 84,5 giorni (intervallo: 4-393 giorni). Dodici pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 1 paziente ha ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente in 7 pazienti. La risoluzione si è verificata in 8 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la nefrite immuno-mediata si è manifestata in 9 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 79 giorni (intervallo: 39-183 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 7 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata nefrite immuno-mediata in 4 (0,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 53 giorni (intervallo: 26-242 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 3 dei 4 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 3 pazienti.

Eruzione cutanea immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'eruzione cutanea o la dermatite immuno-mediate (compreso il pemfigoide) si sono manifestate in 74 (1,6%) pazienti, compreso Grado 3 in 20 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: 4-600 giorni). Trentasette pazienti su 74 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente in 5 pazienti. La risoluzione si è verificata in 46 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'eruzione cutanea o la dermatite (incluso pemfigoide) immuno-mediate si sono verificate in 112 (4,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (0,7%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 35 giorni (intervallo: 1-788 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 57 dei 112 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 65 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (incluso pemfigoide) in 26 (5,6%) pazienti, compresi Grado 3 in 9 (1,9%) pazienti e Grado 4 in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 25 giorni (intervallo: 2-933 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 14 dei 26 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha ricevuto altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 19 pazienti.

Nello studio DUO-E, su 238 pazienti trattati con chemioterapia a base di platino in associazione a IMFINZI, seguita da IMFINZI in associazione a olaparib (braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib), si è manifestata eruzione cutanea immuno-mediata in 8 (3,4%) pazienti, compreso il Grado 3 in 2 (0,8%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 155 giorni (intervallo: 2-308 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). La risoluzione si è verificata in tutti gli 8 pazienti.

Reazioni correlate all'infusione
Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, reazioni correlate all'infusione si sono manifestate in 70 (1,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 6 (0,1%) pazienti. Non si sono verificati eventi di Grado 4 o 5.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), reazioni correlate all'infusione si sono manifestate in 45 (2,0%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (< 0,1%) pazienti. Non si sono verificati eventi di Grado 4 o 5.

Nello studio DUO-E, su 238 pazienti trattati con chemioterapia a base di platino in associazione a IMFINZI, seguita da IMFINZI in associazione a olaparib (braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib), le reazioni correlate a infusione si sono manifestate in 13 (5,5 %) pazienti, compreso il Grado 3 in 1 (0,4%) paziente. Non si sono verificati eventi di Grado 4 o 5.

Aplasia specifica della serie rossa
E' stata segnalata aplasia specifica della serie rossa (PRCA) quando IMFINZI è stato utilizzato in associazione a olaparib. In uno studio clinico su pazienti con carcinoma dell'endometrio trattate con IMFINZI in associazione a olaparib, l'incidenza di PRCA è stata dell'1,6%. Tutti gli eventi erano di Grado CTCAE 3 o 4. Gli eventi sono stati gestibili dopo l'interruzione permanente sia di IMFINZI che di olaparib. La maggior parte degli eventi è stata gestita con trasfusioni di sangue e immunosoppressione e si è risolta; non si sono verificati eventi fatali. Per la gestione vedere paragrafo 4.4.

Risultati anomali degli esami di laboratorio
Nei pazienti trattati con IMFINZI in monoterapia, la percentuale dei pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 3,7% per alanina aminotransferasi aumentata, 5,7% per aspartato aminotransferasi aumentata, 0,9% per creatinina nel sangue aumentata, 4,8% per amilasi aumentata e 8,2% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≤ ULN a qualsiasi grado > ULN è stata del 20,3% e quella che ha presentato una variazione di TSH dal basale che andava da ≥ LLN a qualsiasi grado < LLN è stata del 18,2%.

Nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a chemioterapia, la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 4,2% per alanina aminotransferasi aumentata, 3,4% per aspartato aminotransferasi aumentata, 4,0% per creatinina ematica aumentata, 6,0% per amilasi aumentata, 12,1% per lipasi aumentata e 2,3% per la bilirubina aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≤ ULN a qualsiasi grado > ULN è stata del 22,8% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≥ LLN a qualsiasi grado < LLN è stata del 22,6%.

Nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 6,2% per alanina aminotransferasi aumentata, 5,2% per aspartato aminotransferasi aumentata, 4,0% per creatinina ematica aumentata, 9,4% per amilasi aumentata e 13,6% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≤ ULN a > ULN è stata del 24,8% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≥ LLN a < LLN è stata del 32,9%.

Nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab, la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 5,1% per alanina aminotransferasi aumentata, 5,8% per aspartato aminotransferasi aumentata, 1,0% per creatinina ematica aumentata, 5,9% per amilasi aumentata e 11,3% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≤ ULN a > ULN è stata del 4,2% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da ≥ LLN a < LLN è stata del 17,2%.

Nei pazienti trattati con chemioterapia a base di platino in associazione ad IMFINZI, seguito da IMFINZI in associazione a olaparib (chemioterapia a base di platino + IMFINZI + braccio olaparib), la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 3,8% alanina aminotransferasi aumentata, 3,4% aspartato aminotransferasi aumentata e 1,7% per creatinina ematica aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale da ≤ ULN a > ULN è stata del 28,6% e una variazione del TSH dal basale da ≥ LLN a < LLN è stata del 20,1%.

Immunogenicità
L'immunogenicità di IMFINZI come monoterapia si basa su dati aggregati in 3 069 pazienti che sono stati trattati con 10 mg/kg di IMFINZI ogni 2 settimane o 20 mg/kg ogni 4 settimane come singolo agente e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA). Ottantaquattro pazienti (2,7%) sono risultati positivi al test per ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti (nAb) diretti contro durvalumab sono stati rilevati nello 0,5% (16/3 069) dei pazienti. La presenza di ADA non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica o sulla sicurezza. Il numero di pazienti è insufficiente per determinare l'impatto di ADA sull'efficacia.

Nel corso di diversi studi di fase III, tra i pazienti trattati con IMFINZI in associazione ad altri agenti terapeutici, dallo 0% al 10,1% dei pazienti ha sviluppato ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti contro durvalumab sono stati rilevati in una percentuale da 0% a 1,7% dei pazienti trattati con IMFINZI in associazione ad altri agenti terapeutici. La presenza degli ADA non ha avuto un effetto evidente sulla farmacocinetica o sulla sicurezza.

Anziani
Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) ed i pazienti più giovani.

Negli studi PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA, e MATTERHORN i dati sulla sicurezza nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per trarre una conclusione su questa popolazione.

Nei pazienti con NSCLC metastatico in trattamento di prima linea dello studio POSEIDON sono state segnalate alcune differenze nella sicurezza tra pazienti anziani (≥ 65 anni) e pazienti più giovani. I dati di sicurezza dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati a un totale di 74 pazienti. È stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse severe e un maggior tasso di interruzione permanente di qualsiasi trattamento dello studio a causa di reazioni avverse nei 35 pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino (rispettivamente 45,7% e 28,6%) rispetto ai 39 pazienti di età pari o superiore a 75 anni che hanno ricevuto solo chemioterapia a base di platino (rispettivamente 35,9% e 20,5%).

Nei pazienti con NSCLC resecabile dello studio AEGEAN, sono state segnalate alcune differenze nella sicurezza tra pazienti anziani (≥ 65 anni) e pazienti più giovani. I dati di sicurezza dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati a un totale di 86 pazienti in entrambi i bracci di trattamento. È stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse severe in pazienti di età pari o superiore a 75 anni che hanno ricevuto IMFINZI in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo chemioterapia (rispettivamente 26,5% vs. 10,8%). È stato osservato un maggior tasso di interruzione permanente di qualsiasi trattamento dello studio a causa di reazioni avverse in pazienti di

età pari o superiore a 75 anni che hanno ricevuto IMFINZI in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo chemioterapia (rispettivamente 16,3% vs. 8,1%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sui casi di sovradosaggio con durvalumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo farmaco, inibitori di PD-1/PDL-1 (Proteina di morte cellulare programmata 1/ligando 1). Codice ATC: L01FF03.

Meccanismo d'azione
L'espressione della proteina ligando 1 della morte cellulare programmata (PD-L1) è una risposta immunitaria adattativa, attraverso la quale i tumori riescono ad eludere la sorveglianza immunitaria e ad evitare l'eliminazione ad opera del sistema immunitario. PD-L1 può essere indotta da segnali infiammatori (ad esempio IFN-gamma) e può essere espressa sia su cellule tumorali sia su cellule immunitarie associate al tumore nel microambiente tumorale. PD-L1 blocca la funzione e l'attivazione dei linfociti T attraverso l'interazione con PD-1 e CD80 (B7.1). Legandosi ai suoi recettori, PD-L1 riduce l'attività dei linfociti T citotossici, la proliferazione e la produzione di citochine.

Durvalumab è un anticorpo monoclonale, immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ), interamente umanizzato che blocca selettivamente l'interazione di PD-L1 con PD-1 e CD80 (B7.1). Durvalumab non induce citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Il blocco selettivo delle interazioni di PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 potenzia le risposte immunitarie antitumorali e aumenta l'attivazione dei linfociti T.

L'associazione di tremelimumab, un inibitore di CTLA-4, e durvalumab, un inibitore di PD-L1, favorisce l'attivazione delle cellule T antitumorali e agisce in diverse fasi della risposta immunitaria determinando un miglioramento delle risposte antitumorali. In modelli tumorali singenici murini, il doppio blocco di PD-L1 e CTLA-4 ha determinato un potenziamento dell'attività antitumorale.

Efficacia e sicurezza clinica
Le dosi di durvalumab di 10 mg/kg ogni 2 settimane, 1 120 mg ogni 3 settimane o di 1 500 mg ogni 4 settimane sono state valutate negli studi clinici su NSCLC, ES-SCLC e carcinoma dell'endometrio. Sulla base del modello e della simulazione d'esposizione, delle relazioni di esposizione-sicurezza e dei confronti dei dati di esposizione-efficacia, non sono previste differenze clinicamente significative in termini di efficacia e sicurezza tra le dosi di durvalumab di 10 mg/kg ogni 2 settimane, 1 120 mg ogni 3 settimane o di 1 500 mg ogni 4 settimane.

NSCLC resecabile – Studio AEGEAN
AEGEAN è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, di Fase III, disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI in associazione a chemioterapia a base di

platino come trattamento neoadiuvante, poi continuato come IMFINZI in monoterapia dopo l'intervento chirurgico, condotto in pazienti con NSCLC resecabile.
I seguenti criteri di selezione definiscono pazienti con alto rischio di recidiva che sono stati inclusi nell' indicazione terapeutica e che riflettono una popolazione di pazienti con Stadio IIA fino allo Stadio IIIB selezionato, secondo il sistema di stadiazione AJCC/UICC, 8a edizione:

- Ogni paziente con una dimensione del tumore ≥ 4 cm;
- Ogni paziente con malattia N1 o N2 (indipendentemente dalla dimensione del tumore primario), compresa malattia N2 multi-stadio;
- Pazienti con molteplici noduli tumorali nello stesso lobo o tumori che coinvolgono il bronco principale o tumori che invadono la pleura viscerale, la parete addominale (inclusi tumori della pleura parietale e tumori del solco superiore), il nervo frenico o il pericardio parietale; o tumori che sono associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare o coinvolge parte o tutto il polmone.

Nello studio sono stati arruolati pazienti precedentemente non trattati con NSCLC documentato squamoso o non-squamoso e senza precedente esposizione a terapia immuno-mediata, un *Performance Status* secondo i criteri WHO/ECOG pari a 0 o 1, e almeno una lesione target secondo i criteri RECIST 1.1. Prima della randomizzazione, i pazienti avevano uno status di espressione di PD-L1 tumorale confermato mediante il Saggio VENTANA PD-L1 (SP263).

Dallo studio sono stati esclusi pazienti con malattie autoimmuni attive o pregresse, o uso di farmaci immunosoppressivi entro 14 giorni dalla prima dose di durvalumab. Dalla popolazione di studio per l'analisi di efficacia (*modified Intent-To-Treat* [mITT]) sono stati esclusi pazienti con mutazioni note di EGFR o riarrangiamenti di ALK. A seguito di una modifica del protocollo, è stato richiesto il test ALK locale (a meno che non si tratti di istologia squamosa) e il test EGFR centrale. Ci sono stati 51 pazienti con mutazioni di EGFR e 11 pazienti con riarrangiamenti di ALK randomizzati e trattati all'interno dello studio; tuttavia, questi pazienti non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia mITT e non è possibile trarre conclusioni solide in merito ai pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK.

La randomizzazione è stata stratificata secondo lo stadio di malattia (Stadio II vs. Stadio III) e secondo lo stato di espressione di PD-L1 (TC < 1% vs. TC ≥ 1%).

La radioterapia post-operatoria (*Post-Operative Radiotherapy* -PORT) è stata consentita per i pazienti per i quali era indicata secondo le linee guida locali. Il trattamento con PORT doveva essere iniziato entro 8 settimane dall'intervento chirurgico e durvalumab/placebo adiuvante doveva essere iniziato entro 3 settimane dal completamento del trattamento con PORT.

Lo studio AEGEAN ha randomizzato 802 pazienti in un rapporto 1:1 a ricevere IMFINZI perioperatorio (Braccio 1) o placebo (Braccio 2) in associazione a chemioterapia neoadiuvante. Il crossover tra i bracci dello studio non era consentito.

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg + chemioterapia ogni 3 settimane fino a 4 cicli prima dell'intervento chirurgico, seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane fino a 12 cicli dopo l'intervento chirurgico.
- Braccio 2: Placebo + chemioterapia ogni 3 settimane fino a 4 cicli prima dell'intervento chirurgico, seguiti da Placebo ogni 4 settimane fino a 12 cicli dopo l'intervento chirurgico.

Nei 2 bracci di trattamento, i pazienti hanno ricevuto uno dei seguenti regimi chemioterapici in base all'istologia:

- NSCLC squamoso
    - Carboplatino + paclitaxel: carboplatino AUC 6 e paclitaxel 200 mg/m^2 per infusione endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, per 4 cicli.
- NSCLC squamoso
    - Cisplatino + gemcitabina: cisplatino 75 mg/m^2 per infusione endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, per 4 cicli, e gemcitabina 1 250 mg/m^2 per infusione endovenosa il Giorno 1 e il Giorno 8 di ogni ciclo di 3 settimane, per 4 cicli.

- NSCLC non-squamoso
    - Pemetrexed + cisplatino: pemetrexed 500 mg/m^2 e cisplatino 75 mg/m^2 per infusione endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, per 4 cicli.
- NSCLC non-squamoso
    - Pemetrexed + carboplatino: pemetrexed 500 mg/m^2 e carboplatino AUC 5 per infusione endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, per 4 cicli.

Nel caso di tollerabilità sfavorevole, i pazienti potevano passare dalla terapia con cisplatino a quella con carboplatino in qualsiasi momento e nei pazienti con comorbilità o incapaci di tollerare cisplatino secondo il giudizio degli sperimentatori, il carboplatino AUC 5 poteva essere somministrato dal ciclo 1.

È stata effettuata una valutazione del tumore secondo i criteri RECIST 1.1 al basale e al completamento del periodo neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico). La prima TC/RM post-chirurgica del torace e dell'addome (che comprendeva tutto il fegato e entrambe le ghiandole surrenali) è stata acquisita 5 settimane ± 2 settimane dopo l'intervento chirurgico e prima, ma il più vicino possibile all'inizio della terapia adiuvante. Le valutazioni del tumore sono state quindi condotte ogni 12 settimane (rispetto alla data dell'intervento chirurgico) fino alla settimana 48, ogni 24 settimane (rispetto alla data dell'intervento chirurgico) fino alla settimana 192 (approssimativamente 4 anni), e poi ogni 48 settimane (rispetto alla data dell'intervento chirurgico), fino a PD radiologica definita secondo i criteri RECIST 1.1, al ritiro del consenso o al decesso. Le valutazioni della sopravvivenza sono state condotte al mese 2, 3 e 4 a seguito dell'interruzione permanente del trattamento e poi ogni 2 mesi fino al mese 12, seguite da ogni 3 mesi.

Gli endpoints primari dello studio erano la risposta patologica completa (*pathological complete response*, pCR) valutata mediante revisione centrale in cieco della patologia e la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) valutata da un Comitato di Revisione Centralizzata Indipendente in Cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR). L'OS era un endpoint secondario chiave.

L'analisi di efficacia è stata condotta su 740 pazienti nella popolazione mITT: 366 pazienti nel Braccio 1 e 374 pazienti nel Braccio 2. Le caratteristiche demografiche e al basale della popolazione erano le seguenti: sesso maschile (71,6%), sesso femminile (28,4%), età≥ 65 anni (51,6%), età mediana di 65 anni (intervallo 30-88 anni), *Performance Status* secondo i criteri ECOG pari a 0 (68,4%), *Performance Status* secondo i criteri ECOG pari a 1 (31,6%), popolazione bianca (53,6%), asiatica (41,5%), nera o afroamericana (0,9%), indiana d'America o nativa dell'Alaska (1,4%), altro (2,6%), ispanica o latina (16,1%), non ispanica o latina (83,9%), fumatori attivi o ex-fumatori (85,5%), non fumatori (14,5%), istologia squamosa (48,6%), istologia non-squamosa (50,7%), Stadio II (28,4%), Stadio III (71,6%), stato di espressione di PD-L1 TC ≥ 1% (66,6%), stato di espressione di PD-L1 TC < 1% (33,4%).

Nella popolazione mITT, c'erano 295 (80,6%) pazienti nel Braccio 1 che sono stati sottoposti a intervento chirurgico con intento curativo rispetto a 302 (80,7%) pazienti nel Braccio 2. Il numero di pazienti che sono stati sottoposti a trattamento con PORT è stato di 26 (7,1%) nel Braccio 1 e 24 (6,4%) nel Braccio 2.

All'analisi primaria (pre-specificata) dell'EFS (DCO: 10 novembre 2022), con una maturità del 31,9% e un *follow-up* mediano dell'EFS nei pazienti censurati di 11,7 mesi, lo studio ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nel braccio IMFINZI rispetto al braccio placebo [*hazard ratio*, HR=0,68 (IC al 95%: 0,53-0,88), p=0,003902].

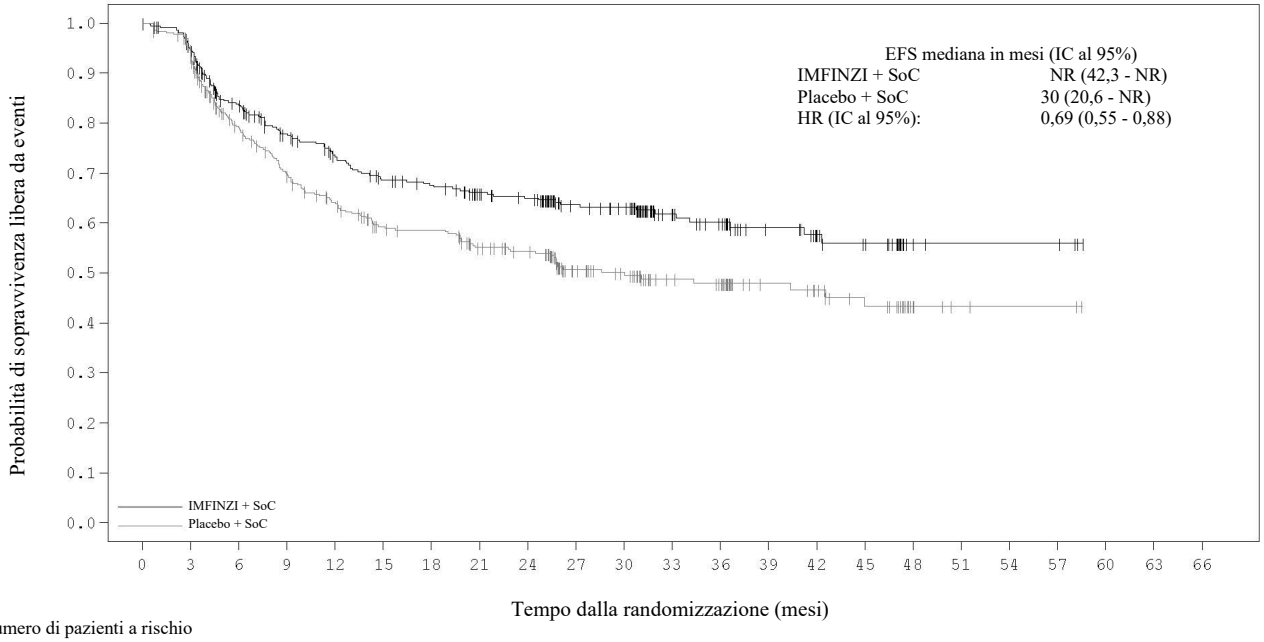
All'analisi aggiornata (pre-specificata) dell'EFS (DCO: 10 maggio 2024), il *follow-up* mediano dell'EFS nei pazienti censurati è stato di 25,9 mesi. In questa analisi, l'OS non è stata formalmente testata per la significatività statistica; l'HR per l'OS era 0,89 (IC al 95%: 0,70-1,14) per il braccio IMFINZI rispetto al braccio placebo.

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + chemioterapia (N=366)	**Placebo + chemioterapia (N=374)**
EFS[a,c]		
Numero di eventi, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
EFS mediana (IC al 95%) (mesi)	NR (42,3-NR)	30 (20,6-NR)
HR (IC al 95%)	0,69 (0,55-0,88)	
pCR[a,b,c]		
Numero di pazienti con risposta	63	16
Tasso di risposta, % (IC al 95%)	17,21 (13,49-21,48)	4,28 (2,46-6,85)
Differenza nelle proporzioni, % (IC al 95% CI)	12,96 (8,67-17,57)	

[a] I risultati si basano su un'analisi EFS aggiornata (pre-specificata) (DCO: 10 maggio 2024) e sull'analisi finale pCR (DCO: 10 novembre 2022).
[b] Sulla base di un'analisi ad interim pre-specificata di pCR (DCO: 14 gennaio 2022) in n=402, il tasso di pCR era statisticamente significativo (p=0,000036) rispetto al livello di significatività dello 0,0082%.
[c] Il *p-value* bilaterale per la pCR è stato calcolato sulla base di un test CMH stratificato. Il *p-value* bilaterale per EFS è stato calcolato sulla base di un test *log-rank* stratificato. I fattori di stratificazione includevano PD-L1 al basale e stadio della malattia. Il limite per dichiarare la significatività statistica per ciascuno degli endpoint di efficacia è stato determinato da una funzione alfa-spending di Lan-DeMets che approssima un approccio O'Brien Fleming (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, bilaterale).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per l'analisi aggiornata dell'EFS (DCO: 10 maggio 2024)



Numero di pazienti a rischio

IMFINZI + SoC	366	337	276	240	219	201	194	179	172	128	121	76	67	48	36	29	6	4	4	4	0	0	0
Placebo + SoC	374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2	0	0	0

NSCLC – Studio PACIFIC

L'efficacia di IMFINZI è stata valutata nello studio PACIFIC, uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, condotto in 713 pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile. Questi pazienti avevano completato almeno 2 cicli di chemioterapia definitiva a base di platino in concomitanza con radioterapia nei 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio e avevano un performance status secondo i criteri ECOG pari a 0 o 1. Il novantadue percento dei pazienti aveva ricevuto una dose totale di 54-66 Gy di radiazioni. Lo studio

ha escluso i pazienti con progressione della malattia dopo chemioradioterapia, i pazienti esposti precedentemente a qualsiasi anticorpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, i pazienti con una malattia autoimmune attiva o documentata precedentemente entro 2 anni dall'inizio dello studio; un'anamnesi di immunodeficienza; un'anamnesi di severe reazioni avverse immuno-mediate; patologie che hanno richiesto l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o i pazienti che hanno ricevuto un vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento con IMFINZI. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con 10 mg/kg di IMFINZI (n = 476) o 10 mg/kg di placebo (n = 237) tramite infusione endovenosa ogni 2 settimane fino a un massimo di 12 mesi o fino a tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia confermata. La randomizzazione era stratificata in base al sesso, età (< 65 anni vs. ≥ 65 anni) e abitudine al fumo (fumatore vs. non-fumatore). Ai pazienti con controllo della malattia a 12 mesi è stata data la possibilità di essere ri-trattati fino alla progressione della malattia. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 8 settimane per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane.

I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal loro livello di espressione del PD-L1 nel tumore. Dove disponibili, i campioni di tessuto tumorale archiviati e prelevati prima della chemioradioterapia sono stati testati retrospettivamente per l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) utilizzando il test immunoistochimico (IHC) VENTANA PD-L1 (SP263). Dei 713 pazienti randomizzati, il 63% dei pazienti ha reso disponibile un campione tissutale di qualità e quantità sufficienti per determinare l'espressione di PD-L1 e nel 37% lo stato di PD-L1 non era noto.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. I dati demografici basali dell'intera popolazione in studio erano i seguenti: sesso maschile (70%), età ≥ 65 anni (45%), età ≥ 75 anni (8%), popolazione bianca (69%), asiatica (27%), altro (4%), fumatore (16%), ex-fumatore (75%), non-fumatore (9%), Performance Status secondo i criteri ECOG pari a 0 (49%), Performance Status secondo i criteri ECOG pari a 1 (51%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: Stadio IIIA (53%), Stadio IIIB (45%), sottogruppi istologici a cellule squamose (46%), non-squamose (54%). Dei 451 pazienti con espressione PD-L1 disponibile, il 67% sono stati TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] e il 33% sono stati TC < 1%.

I due endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) di IMFINZI vs. placebo. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la PFS a 12 mesi (PFS 12) e a 18 mesi (PFS 18) dalla randomizzazione ed il tempo trascorso a partire dalla randomizzazione fino alla seconda progressione (PFS2). La PFS è stata valutata da un Comitato di Revisione Centralizzata Indipendente in Cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) secondo i criteri RECIST v1.1.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di PFS nel gruppo trattato con IMFINZI, rispetto al gruppo placebo [hazard ratio (HR=0,52 (IC al 95%: 0,42 - 0,65), p < 0,0001]. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nel gruppo trattato con IMFINZI, rispetto al gruppo placebo [HR=0,68 (IC al 95%: 0,53 - 0,87), p=0,00251].

Nell'analisi di follow-up a 5 anni, con un follow-up mediano di 34,2 mesi, IMFINZI ha continuato a dimostrare un miglioramento in OS e PFS rispetto al placebo. I risultati di OS e PFS dell'analisi primaria e dell'analisi di follow-up sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6. Risultati di efficacia nello studio PACIFIC

	Analisi primaria[a]		**Analisi di follow-up a 5 anni[b]**	
	IMFINZI (n = 476)	**Placebo (n = 237)**	**IMFINZI (n = 476)**	**Placebo (n = 237)**
OS				
Numero di decessi (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (mesi) (IC al 95%)	NR (34,7-NR)	28,7 (22,9-NR)	47,5 (38,1-52,9)	29,1 (22,1-35,1)
HR (IC al 95%)	0,68 (0,53-0,87)		0,72 (0,59-0,89)	

	Analisi primaria[a]		Analisi di follow-up a 5 anni[b]	
	IMFINZI (n = 476)	**Placebo (n = 237)**	**IMFINZI (n = 476)**	**Placebo (n = 237)**
p-value bidirezionale	0,00251			
OS a 24 mesi (%) (IC al 95%)	66,3% (61,7%-70,4%)	55,6% (48,9%-61,3%)	66,3% (61,8%- 70,4%)	55,3% (48,6%-61,4%)
p-value	0,005			
OS a 48 mesi (%) (IC al 95%)			49,7% (45,0%-54,2%)	36,3% (30,1%-42,6%)
OS a 60 mesi (%) (IC al 95%)			42,9% (38,2%-47,4%)	33,4% (27,3%-39,6%)
PFS				
Numero di eventi (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	16,8 (13,0-18,1)	5,6 (4,6-7,8)	16,9 (13,0-23,9)	5,6 (4,8-7,7)
HR (IC al 95%)	0,52 (0,42-0,65)		0,55 (0,45-0,68)	
p-value	p < 0,0001			
PFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)	55,9% (51,0%-60,4%)	35,3% (29,0%-41,7%)	55,7% (51,0%-60,2%)	34,5% (28,3%-40,8%)
PFS a 18 mesi (%) (IC al 95%)	44,2% (37,7%-50,5%)	27,0% (19,9%-34,5%)	49,1% (44,2%-53,8%)	27,5% (21,6%-33,6%)
PFS a 48 mesi (%) (IC al 95%)			35,0% (29,9%-40,1%)	19,9% (14,4%-26,1%)
PFS a 60 mesi (%) (IC al 95%)			33,1% (28,0%-38,2%)	19,0% (13,6%-25,2%)
PFS2[c]				
PFS2 mediana (mesi) (IC al 95%)	28,3 (25,1-34,7)	17,1 (14,5-20,7)		
HR (IC al 95%)	0,58 (0,46-0,73)			
p-value	p < 0,0001			

[a] Analisi primaria di PFS al cut-off dei dati del 13 febbraio 2017. Analisi primaria di OS e PFS2 al cut-off dei dati del 22 marzo 2018.

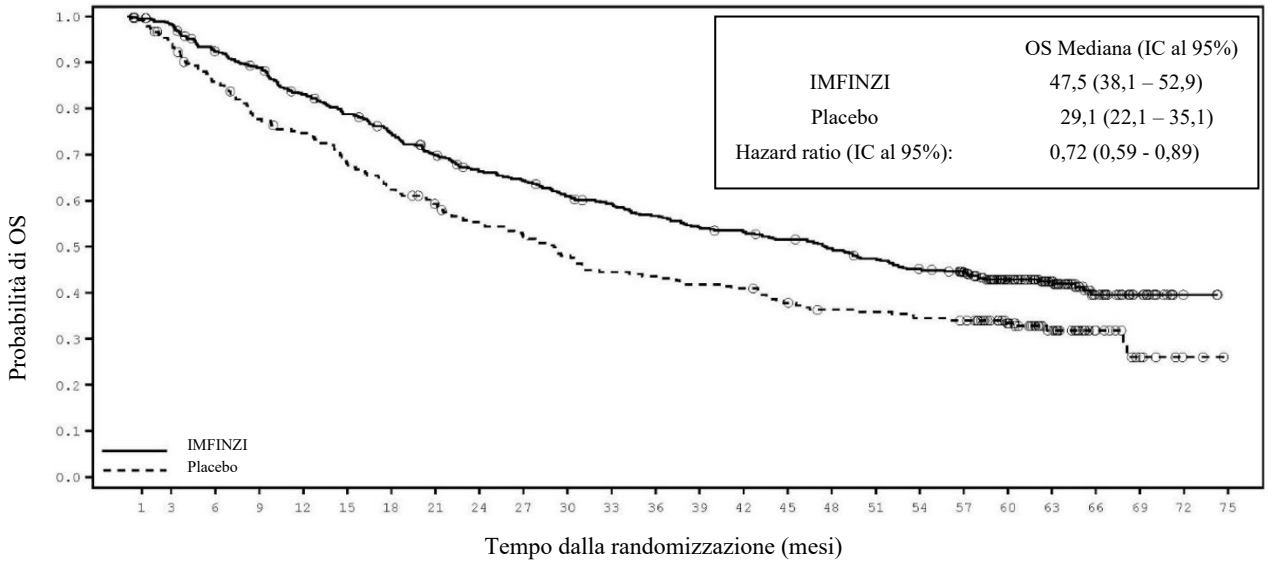
[b] Analisi di follow-up di OS e PFS al cut-off dei dati del 11 gennaio 2021.

[c] PFS2 è definita come il tempo trascorso a partire dalla data di randomizzazione fino alla data della seconda progressione (definita in base alla pratica clinica standard locale) o al decesso.

NR: non raggiunta

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS dall'analisi di follow-up a 5 anni sono presentate nelle Figure 2 e 3.

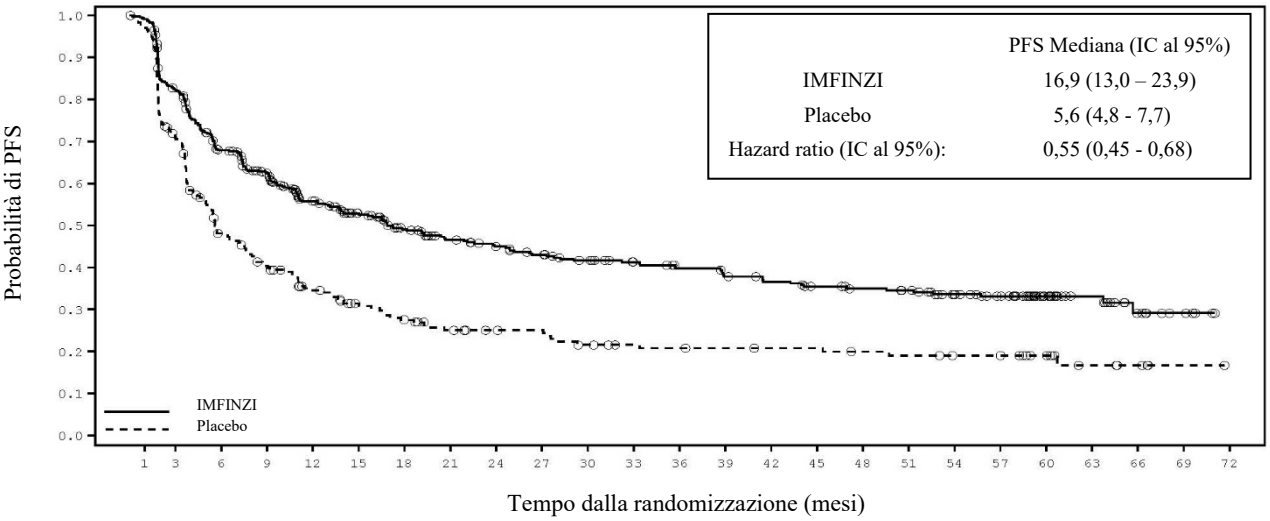
Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per l'OS



Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier per la PFS



Numero di pazienti a rischio

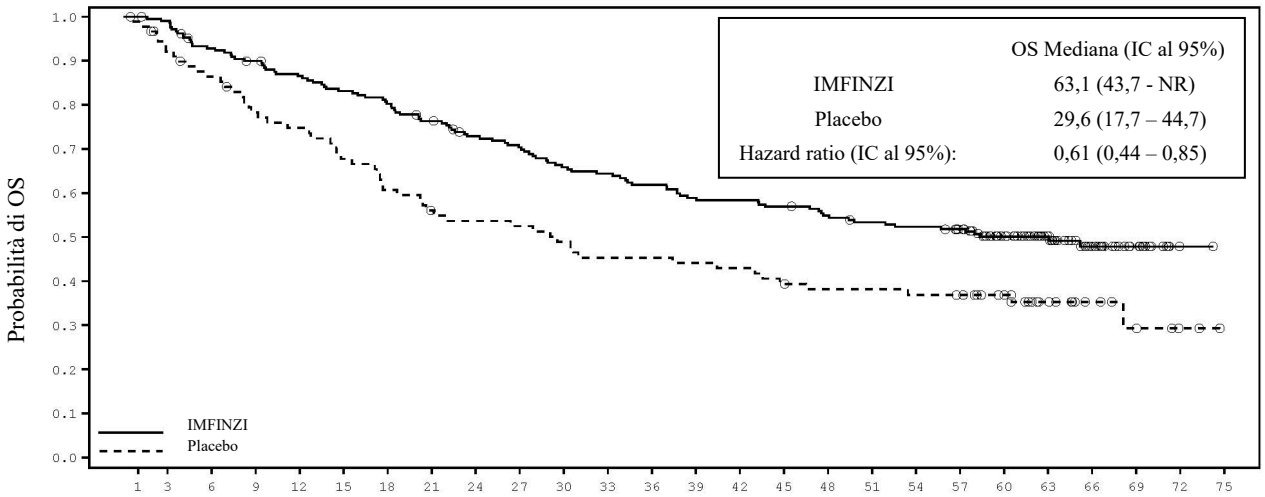
Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

I miglioramenti di PFS e di OS rilevati a favore dei pazienti trattati con IMFINZI, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo, sono stati osservati costantemente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, compresi etnia, età, sesso, anamnesi relativa al fumo di sigaretta, stato mutazionale di EGFR e istologia.

Analisi post-hoc del sottogruppo per l'espressione di PD-L1
Analisi addizionali di sottogruppo sono state condotte per valutare l'efficacia in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (≥ 25%, 1-24%, ≥ 1%, < 1%) e per i pazienti il cui stato di espressione di

PD-L1 non può essere stabilito (PD-L1 non noto). I risultati di PFS e OS dall'analisi di follow-up a 5 anni sono riassunti nelle Figure 4, 5, 6 e 7.

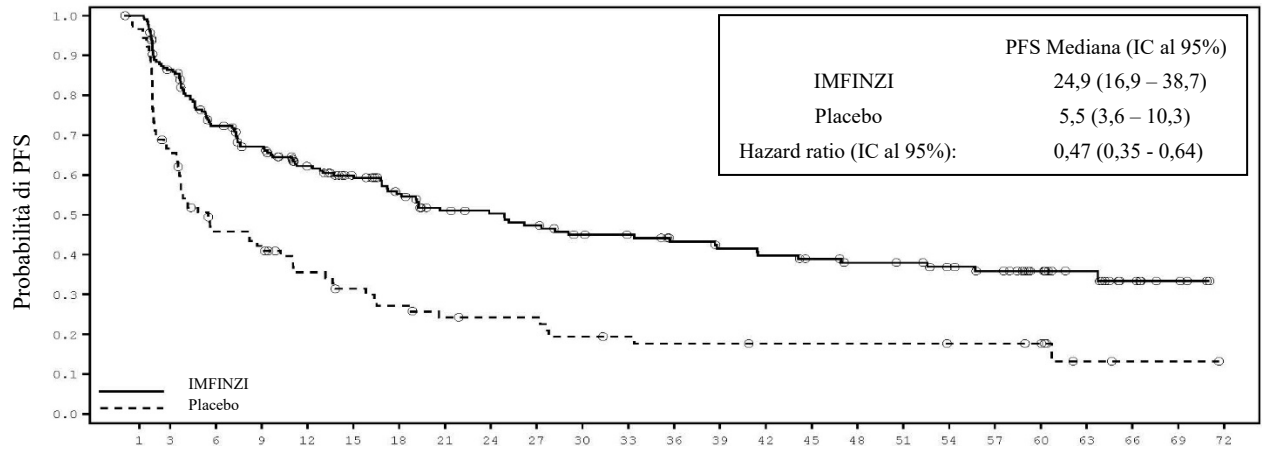
Figura 4: Curva di Kaplan-Meier dell'OS per PD-L1 TC ≥ 1%



Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Figura 5. Curva di Kaplan-Meier della PFS per PD-L1 TC ≥ 1%



Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

Figura 6. Forest plot dell'OS per l'espressione di PD-L1

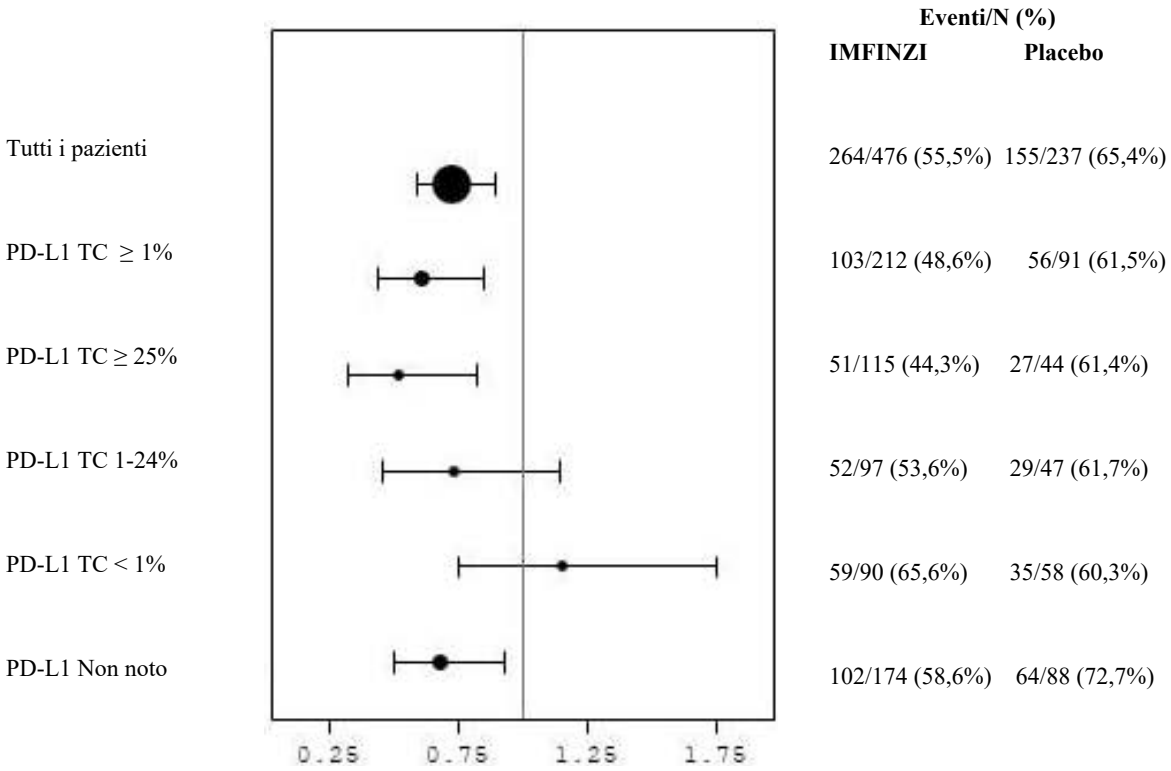
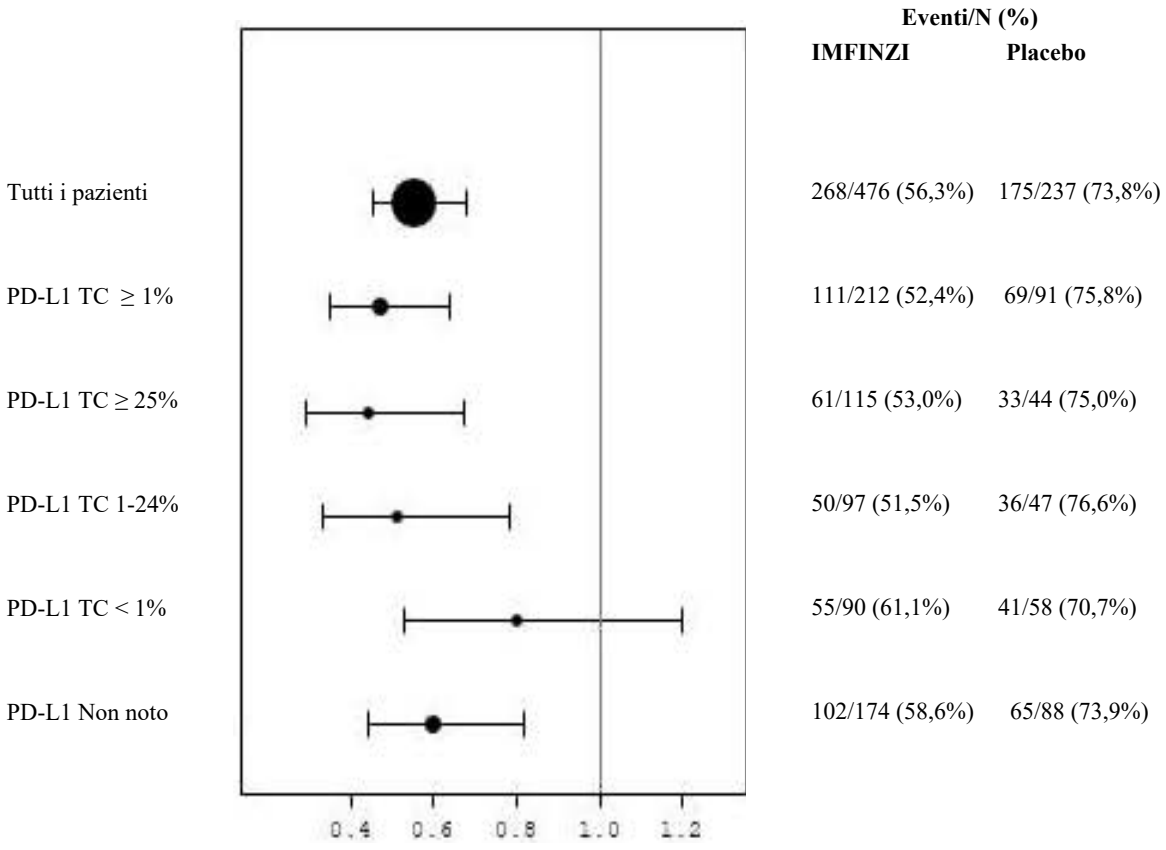


Figura 7. Forest plot della PFS per l'espressione di PD-L1



Complessivamente, il profilo di sicurezza di durvalumab nel sottogruppo PD-L1 TC ≥ 1% è stato coerente con la popolazione intent to treat, come lo è stato il sottogruppo con PD-L1 TC < 1%.

Esiti riferiti dai pazienti (Patient-reported outcomes, PRO)
I sintomi riferiti dai pazienti, le informazioni relative alla funzionalità e alla qualità della vita correlata allo stato di salute (*Health-related quality of life*, HRQoL) sono stati raccolti tramite l'EORTC QLQ-C30 e il relativo modulo riguardante il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13). L'LC13 e il C30 sono stati valutati alla visita basale, ogni 4 settimane per le prime 8 settimane, successivamente ogni 8 settimane fino al completamento del periodo di trattamento o all'interruzione della terapia con IMFINZI in seguito alla comparsa di tossicità o alla progressione della malattia. L'aderenza al trattamento è stata simile tra i gruppi di trattamento con IMFINZI e placebo (83% vs. 85,1% totale deimoduli valutabili completati).

Alla visita basale non sono state riscontrate differenze in relazione ai sintomi riferiti dai pazienti, alla funzionalità e a HRQoL tra i gruppi di trattamento con IMFINZI e placebo. Per tutta la durata dello studio fino alla Settimana 48, non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i gruppi in trattamento con IMFINZI e placebo in relazione ai sintomi, alla funzionalità e a HRQoL (secondo quanto valutato in base a una differenza superiore o pari a 10 punti).

NSCLC – Studio POSEIDON
POSEIDON è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI con o senza tremelimumab in associazione a chemioterapia a base di platino. POSEIDON è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 1 013 pazienti con NSCLC metastatico privi di mutazioni sensibilizzanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) o aberrazioni genomiche tumorali della chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Erano idonei all'arruolamento pazienti con NSCLC metastatico documentato istologicamente o citologicamente. I pazienti non avevano ricevuto in precedenza alcuna chemioterapia né qualunque altra terapia sistemica per NSCLC metastatico. Prima della randomizzazione, lo stato tumorale di PD-L1 dei pazienti è stato confermato mediante il test Ventana PD-L1 (SP263). Al momento dell'arruolamento i pazienti presentavano un *performance status* di 0 o 1 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Dallo studio sono stati esclusi pazienti con malattie autoimmuni attive o pregresse; metastasi cerebrali attive e/o non trattate; un'anamnesi di immunodeficienza; somministrazione di immunosoppressione sistemica nei 14 giorni precedenti l'inizio del trattamento con IMFINZI o tremelimumab, fatta eccezione per dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva o infezione da epatite B o C o HIV; oppure pazienti che avevano ricevuto un vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'avvio della terapia con IMFINZI e/o tremelimumab (vedere paragrafo 4.4).

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) (TC ≥ 50% vs. TC < 50%), stadio della malattia (stadio IVA vs. stadio IVB, secondo l'8º edizione dell'*American Joint Committee on Cancer*) e istologia (non squamosa vs. squamosa).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:
- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg con tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia. Una quinta dose di tremelimumab 75 mg è stata somministrata la Settimana 16 assieme alla dose 6 di IMFINZI.
- Braccio 2: IMFINZI 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia.
- Braccio 3: chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli. I pazienti potevano ricevere 2 cicli aggiuntivi (per un totale di 6 cicli dopo la randomizzazione), se clinicamente indicato, a discrezione dello sperimentatore.

Nei 3 bracci di trattamento i pazienti hanno ricevuto uno dei seguenti regimi chemioterapici in base all'istologia:
- NSCLC non squamoso

    - Pemetrexed 500 mg/m^2 con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m^2 ogni 3 settimane. Se non controindicato dallo sperimentatore, era possibile somministrare terapia di mantenimento con pemetrexed.
- NSCLC squamoso
    - Gemcitabina 1 000 o 1 250 mg/m^2 i Giorni 1 e 8 con cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.
- NSCLC squamoso o non squamoso
    - Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 i Giorni 1, 8 e 15 con carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.

Tremelimumab è stato somministrato fino a un massimo di 5 dosi, salvo in caso di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. IMFINZI e la terapia di mantenimento con pemetrexed a seconda dell'istologia (quando pertinente) sono stati continuati fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Le valutazioni del tumore sono state condotte la Settimana 6 e la Settimana 12 dalla data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino alla progressione della malattia obiettiva confermata. Le valutazioni della sopravvivenza sono state condotte ogni 2 mesi dopo l'interruzione permanente del trattamento.

I due endpoint primari dello studio erano la PFS e l'OS per IMFINZI + chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. I principali endpoint secondari dello studio erano PFS e OS per IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (O*bjective response rate*, ORR) e la durata della risposta (*Duration of response*, DoR). PFS, ORR e DoR sono stati valutati mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento. I dati demografici basali della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (76,0%), età ≥ 65 anni (47,1%), età ≥ 75 anni (11,3%), età mediana di 64 anni (intervallo: 27-87 anni), popolazione bianca (55,9%), asiatica (34,6%), nera o afroamericana (2,0%), altro (7,6%), non ispanica o latina (84,2%), fumatori attivi o ex-fumatori (78,0%), PS OMS/ECOG 0 (33,4%), PS OMS/ECOG 1 (66,5%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: stadio IVA (50,0%), stadio IVB (49,6%), sottogruppo istologico squamoso (36,9%), non squamoso (62,9%), metastasi cerebrali (10,5%), espressione di PD-L1 nelle TC ≥ 50% (28,8%), espressione di PD-L1 nelle TC < 50% (71,1%).

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS con IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino rispetto alla chemioterapia a base di platino. IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. I risultati sono riassunti di seguito.

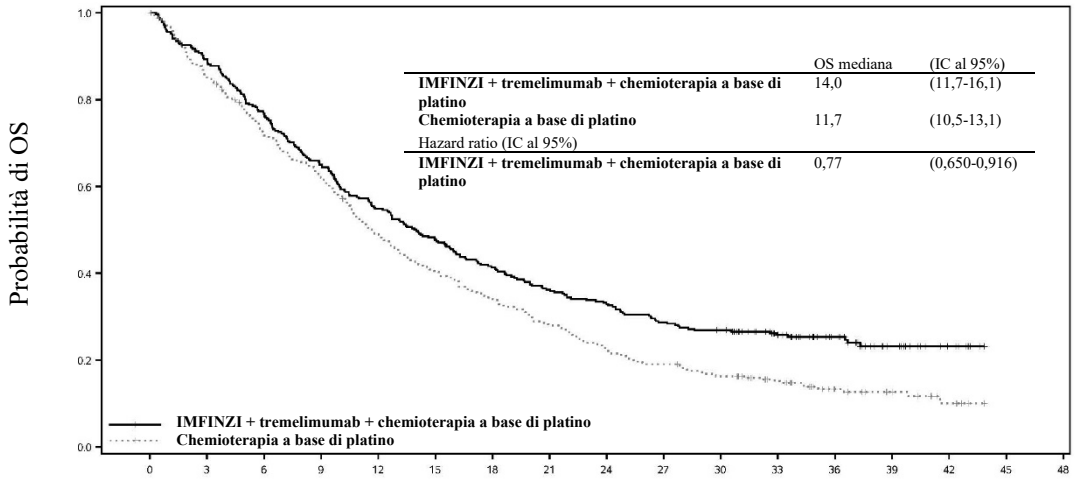
Tabella 7. Risultati di efficacia nello studio POSEIDON

	Braccio 1: IMFINZI+tremelimumab +chemioterapia a base di platino (n=338)	**Braccio 3: chemioterapia a base di platino (n=337)**
OS[a]		
Numero di decessi (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	14,0 (11,7-16,1)	11,7 (10,5-13,1)
HR (IC al 95%)[b]	0,77 (0,650-0,916)	
p-value[c]	0,00304	
PFS[a]		

	Braccio 1: IMFINZI+tremelimumab +chemioterapia a base di platino (n=338)	**Braccio 3: chemioterapia a base di platino (n=337)**
Numero di eventi (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	6,2 (5,0-6,5)	4,8 (4,6-5,8)
HR (IC al 95%)[b]	0,72 (0,600; 0,860)	
p-value[c]	0,00031	
N. ORR (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
N. risposte complete (%)	2 (0,6)	0
N. risposte parziali (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)[d,e]	9,5 (7,2-NR)	5,1 (4,4-6,0)

[a] Analisi della PFS al cut off dei dati del 24 luglio 2019 (follow-up mediano 10,15 mesi). Analisi dell'OS al cut off dei dati del 12 marzo 2021 (follow-up mediano 34,86 mesi). I limiti per dichiarare l'efficacia (Braccio 1 vs. Braccio 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; bilaterali) sono stati determinati mediante una funzione alfa-spending di Lan-DeMets che approssima un approccio di O'Brien Fleming. La PFS è stata valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.
[b] Gli HR sono stati ottenuti utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.
[c] *p-value* bilaterale basato su un test *log-rank* stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.
[d] Risposta obiettiva confermata.
[e] Analisi post-hoc.
NR = Non raggiunto, IC = Intervallo di confidenza

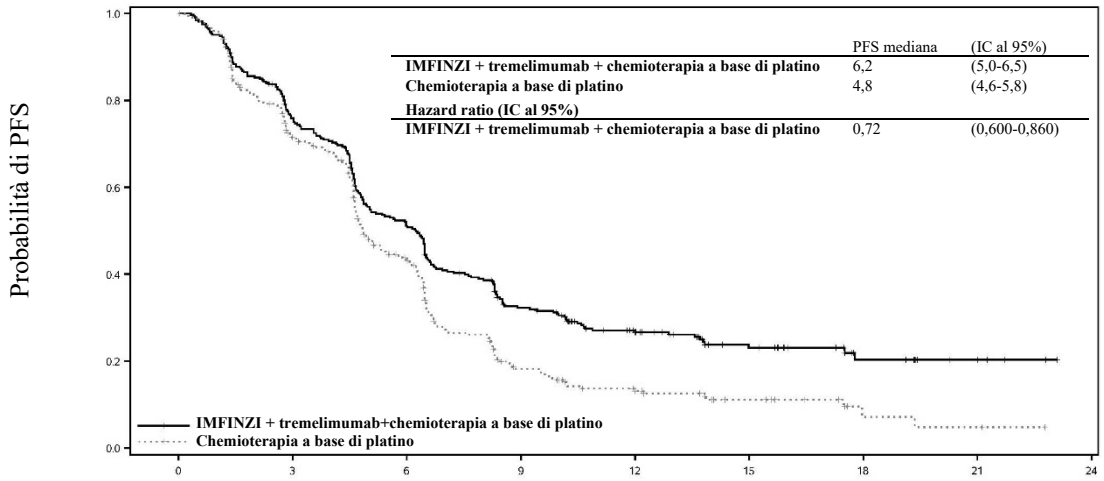
Figura 8. Curva di Kaplan-Meier per l'OS



Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + durvalumab + chemioterapia a base di platino	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia a base di platino	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Figura 9. Curva di Kaplan-Meier per la PFS

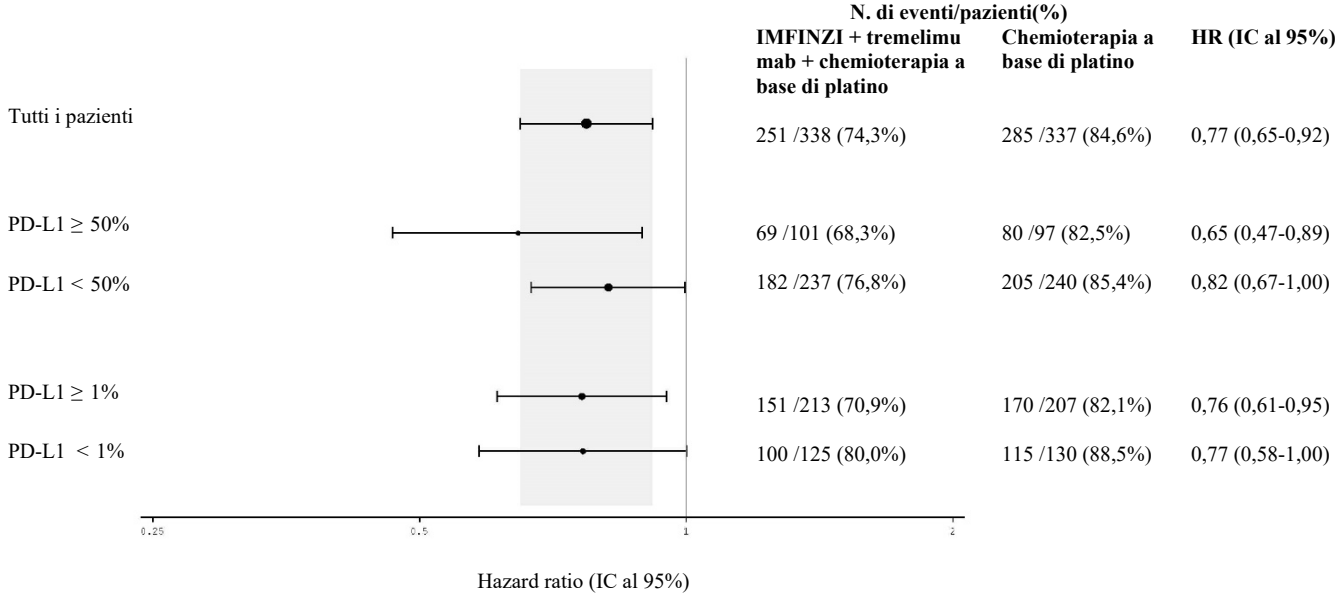


Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemioterapia a base di platino	337	219	121	43	23	12	3	2	0

La Figura 10 riassume i risultati di efficacia per l'OS in base all'espressione tumorale di PD-L1 nelle analisi di sottogruppo prespecificate.

Figura 10. Forest plot dell'OS in base all'espressione di PD-L1 per IMFINZI+tremelimumab+chemioterapia a base di platino rispetto alla chemioterapia a base di platino



Popolazione anziana

Un totale di 75 pazienti di età ≥75 anni è stato arruolato nel braccio IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia (n=35) e nel braccio solo chemioterapia a base di platino (n=40) dello studio POSEIDON. È stato osservato un HR esploratorio di 1,05 (IC al 95%: 0,64-1,71) per l'OS per IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino rispetto alla chemioterapia a base di platino all'interno di questo sottogruppo dello studio. A causa della natura esploratoria di questa analisi di sottogruppo, non è possibile trarre conclusioni definitive, ma si suggerisce cautela quando si considera questo regime per i pazienti anziani.

SCLC – Studio ADRIATIC
ADRIATIC è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI con o senza tremelimumab. ADRIATIC è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico su 730 pazienti con LS-SCLC confermato istologicamente o citologicamente (stadio I-III secondo AJCC, 8a edizione) che non erano progrediti dopo chemioradioterapia concomitante. I pazienti che erano in stadio I o II dovevano essere inoperabili dal punto di vista medico, come determinato dallo sperimentatore. I pazienti dovevano aver completato 4 cicli di chemioradioterapia definitiva a base di platino, 60-66 Gy una volta al giorno (QD) per 6 settimane o 45 Gy due volte al giorno (BID) per 3 settimane, entro 1- 42 giorni prima della prima dose del trattamento in studio. L'irradiazione cranica profilattica (PCI) poteva essere somministrata a discrezione dello sperimentatore dopo la chemioradioterapia ed entro 1- 42 giorni prima della prima dose del trattamento in studio. I pazienti avevano un Performance Status secondo i criteri OMS/ECOG di 0 o 1 al momento dell'arruolamento.

Dallo studio sono stati esclusi pazienti con malattie autoimmuni attive o pregresse nei 5 anni dall'inizio dello studio; una storia di immunodeficienza primaria attiva; una storia di polmonite di Grado ≥ 2 o tubercolosi attiva o infezione da epatite B o C o HIV e pazienti con malattia polmonare interstiziale attiva. Sono stati esclusi anche pazienti con istologia mista SCLC e NSCLC.

La randomizzazione è stata stratificata in base allo stadio (I/II vs. III) e ricezione di PCI (sì vs. no). I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg + placebo ogni 4 settimane per 4 cicli, seguito da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane.
- Braccio 2: Placebo + un secondo placebo ogni 4 settimane per 4 cicli, seguito da un singolo placebo ogni 4 settimane.
- Braccio 3: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg ogni 4 settimane per 4 cicli, seguito da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane.

Una volta che 600 pazienti sono stati randomizzati in tutti e tre i bracci, la randomizzazione al braccio 3 è stata completata e i successivi 130 pazienti sono stati randomizzati 1:1 al braccio 1 o 2 e hanno ricevuto IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane o placebo ogni 4 settimane.

Il trattamento è continuato fino a progressione della malattia, fino a tossicità inaccettabile o per un massimo di 24 mesi. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 8 settimane per le prime 72 settimane, poi ogni 12 settimane fino a 96 settimane e poi ogni 24 settimane.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. I dati demografici basali e le caratteristiche della malattia dei bracci di IMFINZI e placebo erano i seguenti: sesso maschile (69,1%), età ≥ 65 anni (39,2%), popolazione bianca (50,4%), nera o afroamericana (0,8%), asiatica (47,5%), altro (1,3%), ispanica o latina (4,2%), fumatore (22,3%), ex-fumatore (68,5%), non fumatore (9,2%), *Performance Status* 0 secondo i criteri OMS/ECOG (48,7%), Performance Status 1 secondo i criteri OMS/ECOG (51,3%), Stadio I (3,6%), Stadio II (9,1%), Stadio III (87,4%).

Prima della randomizzazione, tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia a base di platino (66,2% cisplatino-etoposide, 33,8% carboplatino-etoposide); il 72,1% dei pazienti ha ricevuto RT QD (di cui il 92,4% ha ricevuto ≥ 60 ≤ 66 Gy QD); il 27,9% ha ricevuto RT BID (di cui il 96,6% ha ricevuto 45 Gy BID) e il 53,8% dei pazienti ha ricevuto PCI. La risposta alla CRT è stata la seguente: risposta completa (12,3%), risposta parziale (73,8%), malattia stabile (14,0%).

I due endpoint primari dello studio erano OS e PFS di IMFINZI vs placebo. Gli endpoint secondari di efficacia includevano ORR di IMFINZI vs placebo. PFS e ORR sono stati valutati mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

In occasione di un'analisi ad interim programmata, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS e della PFS per IMFINZI rispetto al placebo. Vedere Tabella 8 e Figure 11 e 12.

Tabella 8. Risultati di efficacia per lo studio ADRIATIC

	Braccio 1: IMFINZI (n=264)	**Braccio 2: Placebo (n=266)**
OS[a]		
Numero di morti (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	55,9 (37,3-NR)	33,4 (25,5-39.9)
HR (IC al 95%)[c]	0,73 (0,569-0,928)	
p-value[d]	0,01042	
PFS[e]		
Numero di eventi (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
PFS mediana (months) (IC al 95%)[b]	16,6 (10,2-28,2)	9,2 (7,4-12,9)
HR (IC al 95%)[f]	0,76 (0,606-0,950)	
p-value[d]	0,01608	

[a]. La durata mediana del follow-up della OS nei pazienti censurati è stata di 37,19 mesi nel braccio IMFINZI e di 37,24 mesi nel braccio placebo

[b]. Calcolato tramite la tecnica Kaplan-Meier. IC per la mediana derivato sulla base del metodo Brookmeyer-Crowley

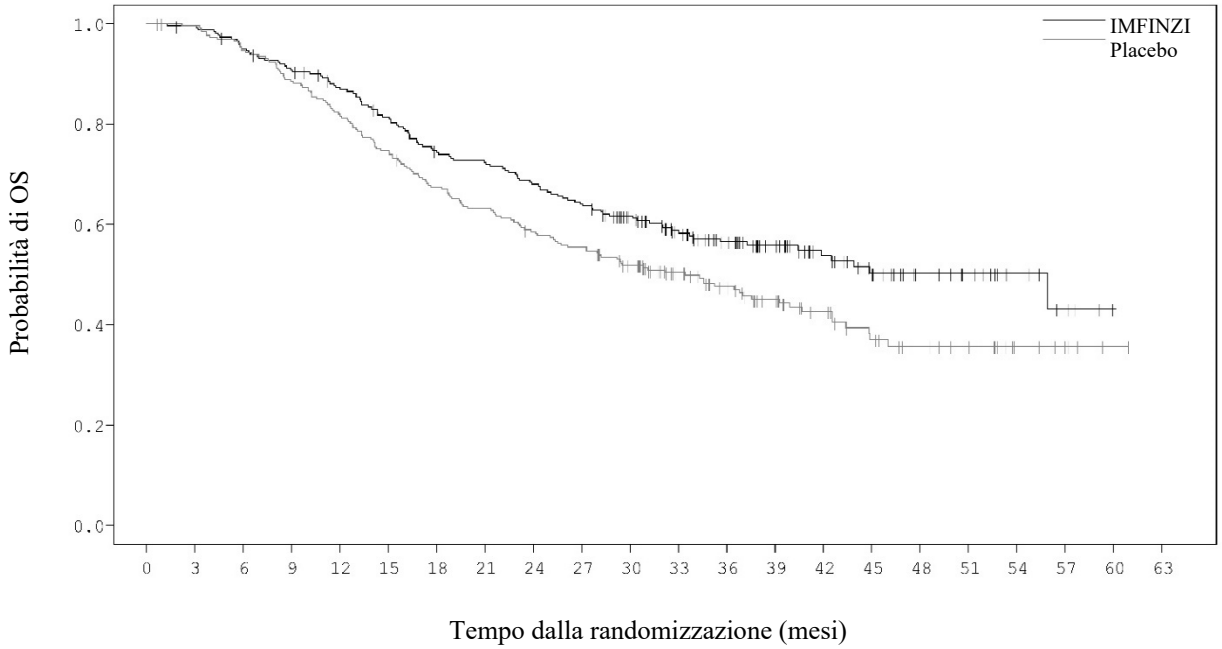
[c]. L'analisi per l'HR è stata eseguita tramite un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato ed il *p-value* bilaterale si basa sul test *log-rank* stratificato, entrambi sono aggiustati per la somministrazione di PCI

[d]. *P-value* sulla base dei risultati dell'analisi ad interim pre-pianificata. Sulla base di una funzione alpha-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming e il numero effettivo di eventi osservati, il limite per dichiarare la significatività statistica per OS è stato di 0,01679 per un alfa complessivo del 4,5% e per PFS è stato di 0,02805 per un alfa complessivo del 5% (Lan◦and◦DeMets 1983).

[e]. Valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

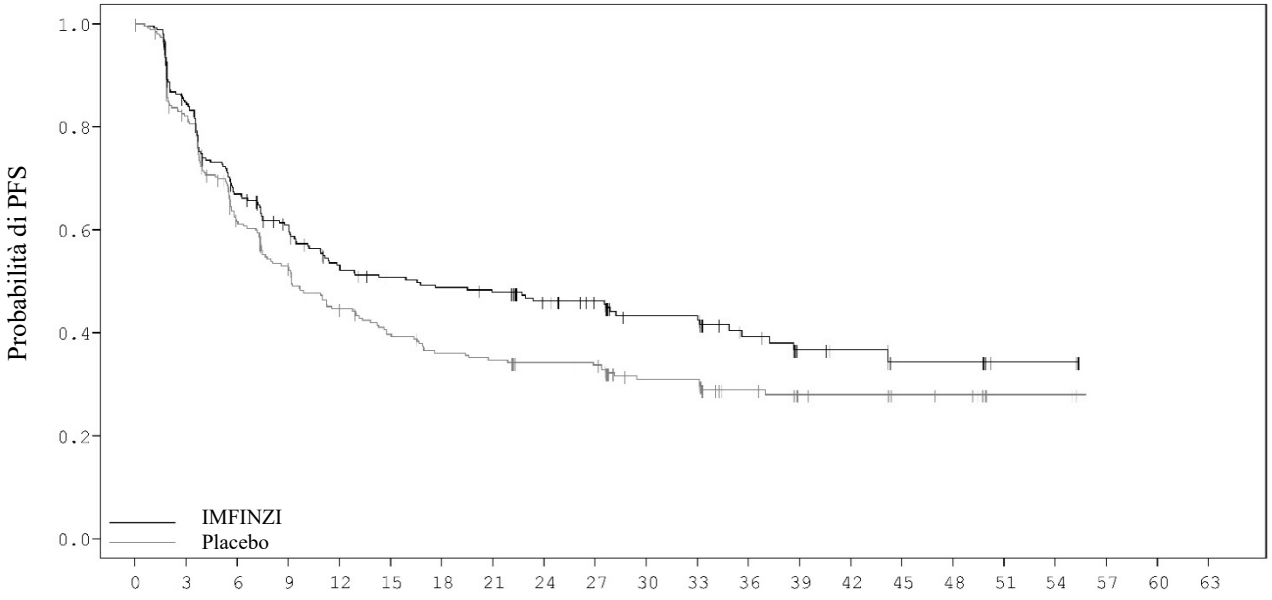
[f] L'analisi per l'HR è stata eseguita tramite un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato ed il *p-value* bilaterale si basa sul log-rank test stratificato, entrambi sono aggiustati per stadio TNM e somministrazione di PCI

Figura 11: Curva di Kaplan-Meier della OS



Numero di pazienti a rischio																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0
Placebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0

Figura 12: Curva di Kaplan-Meier Curve della PFS



Numero di pazienti a rischio																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4	0	0	0
Placebo	266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5	0	0	0

SCLC – Studio CASPIAN

CASPIAN è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI con o senza tremelimumab in associazione con etoposide e carboplatino o cisplatino. CASPIAN è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 805 pazienti con ES-SCLC naïve al trattamento con *Performance Status* secondo i criteri OMS/ECOG di 0 o 1, peso corporeo > 30 kg, idonei a ricevere un regime chemioterapico a base di platino come trattamento di prima linea per l'SCLC, con un'aspettativa di vita ≥ 12 settimane, almeno una lesione target secondo i criteri RECIST 1.1 e adeguata funzionalità d'organo e midollare. I pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche o trattate erano idonei. Lo studio escludeva i pazienti con anamnesi di radioterapia toracica; anamnesi di immunodeficienza primaria attiva; disturbi autoimmuni, tra cui la sindrome paraneoplastica (SPN); patologie autoimmuni o infiammatorie attive o pregresse ; uso di immunosoppressori sistemici entro i 14 giorni precedenti la prima dose di trattamento, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici; tubercolosi o infezione da epatite B o C o HIV attiva; o pazienti che avevano ricevuto un vaccino vivo attenuato nei 30 giorni prima o dopo l'inizio di IMFINZI.

La randomizzazione è stata stratificata in base alla terapia a base di platino (carboplatino o cisplatino) programmata nel ciclo 1.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide e carboplatino o cisplatino.
- Braccio 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposide e carboplatino o cisplatino.
- Braccio 3: carboplatino (AUC 5 o 6 mg/mL/min) o cisplatino (75-80 mg/m^2) il Giorno 1 ed etoposide (80-100 mg/m^2) per via endovenosa i Giorni 1, 2 e 3 di ciascun ciclo di 21 giorni per 4-6 cicli.

Per i pazienti randomizzati nel Braccio 1 e 2, etoposide e carboplatino o cisplatino erano limitati a 4 cicli una volta ogni 3 settimane successivamente alla randomizzazione. IMFINZI in monoterapia veniva proseguito ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La somministrazione di IMFINZI in monoterapia era consentita oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e stava traendo un beneficio clinico, come determinato dallo sperimentatore.

I pazienti randomizzati nel Braccio 3 erano autorizzati a ricevere un totale di massimo 6 cicli di etoposide e carboplatino o cisplatino. Dopo il completamento della terapia con etoposide + platino, la PCI era consentita solo nel Braccio 3 a discrezione dello sperimentatore.

Sono state condotte valutazioni del tumore alla Settimana 6 e alla Settimana 12 dalla data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino a progressione obiettiva confermata della malattia. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Gli endpoint primari dello studio erano l'OS di IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3) e di IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platino (Braccio 1) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3). L'endpoint secondario principale era la PFS. Altri endpoint secondari erano l'ORR, l'OS e la PFS e i PRO. La PFS e l'ORR sono stati valutati utilizzando le valutazioni dello sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento (268 pazienti nel Braccio 2 e 269 pazienti nel Braccio 3). I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (69,6%), età ≥ 65 anni (39,6%), età media 63 anni (intervallo: da 28 a 82 anni), popolazione bianca (83,8%), asiatica (14,5%), nera o afroamericana (0,9%), altro (0,6 %), non ispanica o latina (96,1%), fumatore o ex-fumatore (93,1%), non fumatore (6,9%), Performance Status 0 secondo i criteri OMS/ECOG (35,2%), Performance Status 1 secondo i criteri OMS/ECOG (64,8%), stadio IV (90,3%), il 24,6% dei pazienti ha ricevuto cisplatino e il 74,1% dei pazienti ha ricevuto carboplatino. Nel Braccio 3, il 56,8% dei pazienti ha ricevuto 6 cicli di etoposide + platino e il 7,8% dei pazienti ha ricevuto PCI.

In occasione di un'analisi (primaria) ad interim programmata, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS con IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3) [HR=0,73 (IC al 95%: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Sebbene non sia stata testata formalmente per la significatività, IMFINZI + etoposide + platino ha dimostrato un miglioramento della PFS rispetto a etoposide + platino in monoterapia [HR=0,78 (IC al 95%: 0,645, 0,936)].

I risultati di PFS, ORR e DoR dall'analisi finale pianificata (DCO: 27 gennaio 2020) sono riassunti nella Tabella 9. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è presentata nella Figura 14.

I risultati di OS dell'analisi pianificata di OS con follow-up a lungo termine (DCO: 22 marzo 2021) (follow-up mediano: 39,3 mesi), sono presentati nella Tabella 9. IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino (Braccio 3) hanno continuato a dimostrare un miglioramento duraturo della OS. La curva di Kaplan-Meier per l'OS è presentata nella Figura 13 .

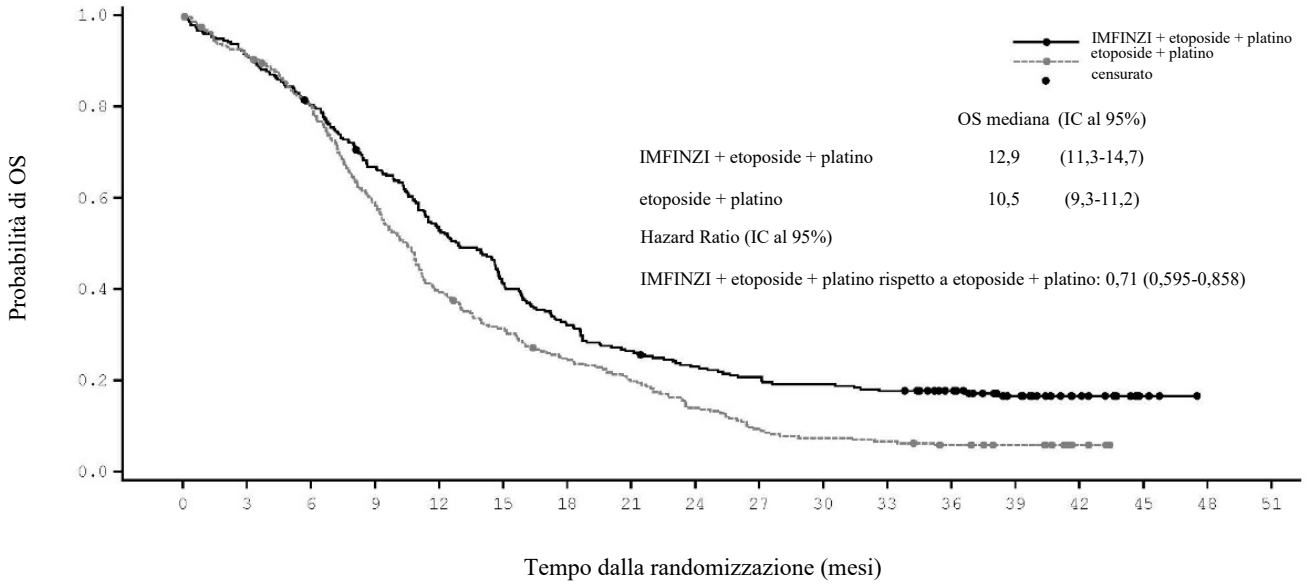
Tabella 9. Risultati di efficacia per lo studio CASPIAN

	Analisi finale[a]		**Analisi di follow-up a lungo termine[b]**	
	Braccio 2: IMFINZI + etoposide e carboplatino o cisplatino (n=268)	**Braccio 3: etoposide + carboplatino o cisplatino (n=269)**	**Braccio 2: IMFINZI + etoposide e carboplatino o cisplatino (n=268)**	**Braccio 3: etoposide + carboplatino o cisplatino (n=269)**
OS				
Numero di decessi (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	12,9 (11,3-14,7)	10,5 (9,3-11,2)	12,9 (11,3-14,7)	10.5 (9,3-11,2)
HR (IC al 95%)[b,c]	0,75 (0,625-0,910)		0,71 (0,595-0,858)	
p-value[d]	0,0032		0,0003	
OS a 18 mesi (%) (IC al 95%)	32,0 (26,5-37,7)	24,8 (19,7-30,1)	32,0 (26,5-37,7)	24,8 (19,7-30,1)
OS a 36 mesi (%) (IC al 95%)			17,6 (13,3-22,4)	5,8 (3,4-9,1)
PFS				
Numero di eventi (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	5,1 (4,7-6,2)	5,4 (4,8-6,2)		
HR (IC al 95%)[c]	0,80 (0,665- 0,959)			
PFS a 6 mesi (%) (IC al 95%)	45,4 (39,3-51,3)	45,8 (39,5-51,9)		
PFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)	17,9 (13,5-22,8)	5,3 (2,9-8,8)		
N. ORR (%) (IC al 95%)[e]	182 (67,9) (62,0-73,5)	156 (58,0) (51,8-64,0)		
N. risposte complete (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
N. risposte parziali (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)[e,f]	5,1 (4,9-5,3)	5,1 (4,8-5,3)		

[a] Analisi finale di PFS, ORR e DoR al cut-off dei dati del 27 gennaio 2020.

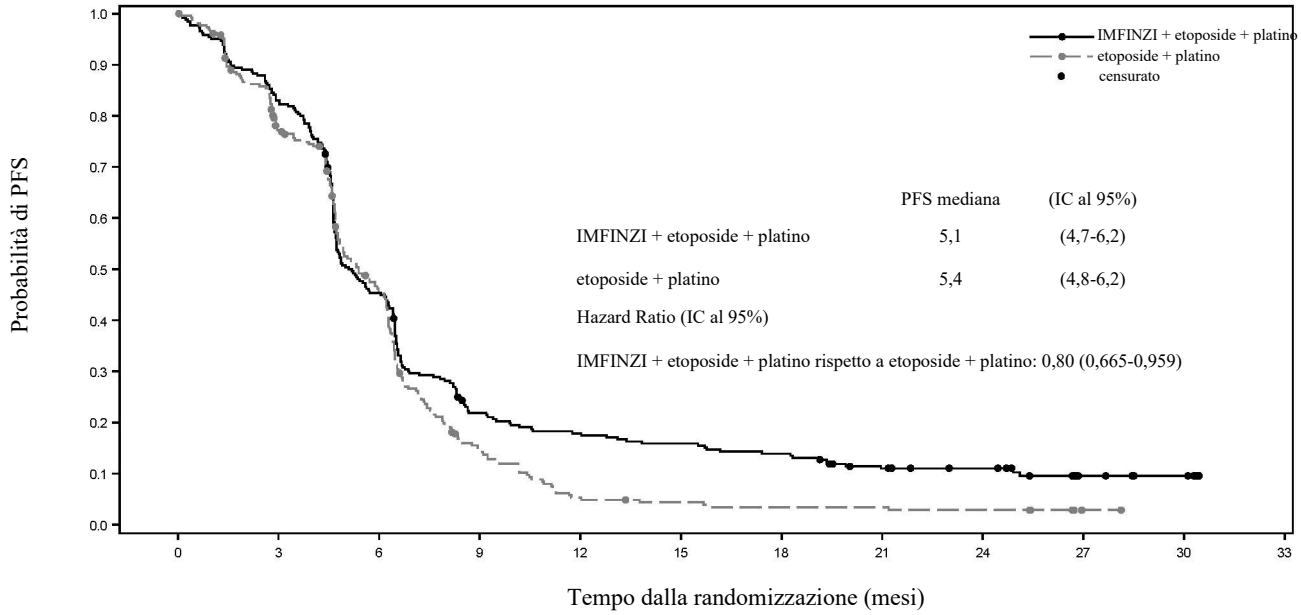
[b] Analisi di follow-up di OS a lungo termine al cut-off dei dati del 22 marzo 2021.
[c] L'analisi è stata condotta utilizzando il log-rank test stratificato, con aggiustamento per la terapia al platino programmata nel Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) e utilizzando l'approccio dei rank test di associazione.
[d] All'analisi ad interim (cut-off dei dati dell'11 marzo 2019) il *p-value* dell'OS era 0,0047, il quale ha soddisfatto il limite per la dichiarazione della significatività statistica di 0,0178 per un alfa bidirezionale complessivo del 4%, sulla base di una funzione *alpha-spending* di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming con il numero effettivo di eventi osservati.
[e] Risposta obiettiva confermata.
[f] Analisi post-hoc.

Figura 13. Curva di Kaplan-Meier della OS



Numero di pazienti a rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposide + platino	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposide + platino	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figura 14. Curva di Kaplan-Meier della PFS



Numero di pazienti a rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposide + platino	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposide + platino	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analisi di sottogruppo
I miglioramenti della OS a favore dei pazienti che ricevono IMFINZI + etoposide + platino rispetto a quelli trattati con etoposide + platino in monoterapia sono stati osservati in modo omogeneo tra i sottogruppi pre-specificati sulla base dei dati demografici, della regione geografica, dell'uso di carboplatino o cisplatino e delle caratteristiche della malattia.

BTC – Studio TOPAZ-1
TOPAZ-1 è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI in associazione con gemcitabina e cisplatino. TOPAZ-1 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico in 685 pazienti con BTC non resecabile o metastatico (inclusi colangiocarcinoma intraepatico ed extraepatico e carcinoma della colecisti) e *Performance Status* ECOG pari a 0 o 1. I pazienti non avevano ricevuto una terapia precedente nel setting avanzato/non resecabile. Erano inclusi i pazienti che sviluppavano malattia recidivante > 6 mesi dopo l'intervento chirurgico e/o il completamento della terapia adiuvante. I pazienti dovevano avere un'adeguata funzionalità a livello di organi e midollo osseo, e livelli sierici di bilirubina accettabili (≤ 2,0 volte il limite superiore della norma (ULN)); inoltre qualsiasi ostruzione biliare clinicamente significativa doveva essere stata risolta prima della randomizzazione.

Lo studio escludeva i pazienti con carcinoma della ampolla di Vater, con metastasi cerebrali, disturbi infiammatori o autoimmuni attivi o pregressi, infezione da HIV o infezioni attive, incluse tubercolosi o epatite C o pazienti con uso corrente o precedente di immunosoppressori entro 14 giorni dalla prima dose di IMFINZI. I pazienti con HBV attiva potevano partecipare se sotto terapia antivirale.

La randomizzazione era stratificata per stato della malattia (inizialmente non resecabile vs. recidivante) e sede del tumore primario (colangiocarcinoma intraepatico vs. colangiocarcinoma extraepatico vs. carcinoma della colecisti).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere:

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg somministrato il Giorno 1 + gemcitabina 1 000 mg/m^2 e cisplatino 25 mg/m^2 (ciascuno somministrato nei Giorni 1 e 8) ogni 3 settimane (21 giorni) fino a un massimo di 8 cicli, seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, o
- Braccio 2: Placebo somministrato il Giorno 1 + gemcitabina 1 000 mg/m^2 e cisplatino 25 mg/m^2 (ciascuno somministrato nei Giorni 1 e 8) ogni 3 settimane (21 giorni) fino a un massimo di 8 cicli, seguiti da placebo ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Sono state condotte valutazioni del tumore ogni 6 settimane per le prime 24 settimane dopo la data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino a progressione obiettiva della malattia confermata.

L'endpoint primario dello studio era l'OS, l'endpoint secondario principale era la PFS. Altri endpoint secondari erano ORR, DoR e PRO. PFS, ORR e DoR sono stati valutati dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento (341 pazienti nel Braccio 1 e 344 pazienti nel Braccio 2). I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (50,4%), età < 65 anni (53,3%), popolazione bianca (37,2%), asiatica (56,4%), nera o afroamericana (2,0%), altro (4,2%), non ispanica o latina (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), sede del tumore primario (dotto biliare intraepatico 55,9%, dotto biliare extraepatico 19,1% e colecisti 25,0%), stato della malattia [recidivante (19,1%) vs. non resecabile (80,7%), metastatico (86,0%) vs. localmente avanzato (13,9%)]. L'espressione di PD-L1 è stata valutata sul tumore e sulle cellule immunitarie tramite il test Ventana PD-L1 (SP263) e l'algoritmo TAP (positività dell'area tumorale); il 58,7% dei pazienti aveva TAP ≥ 1% e il 30,1% aveva TAP < 1%.

OS e PFS sono state testate formalmente in occasione di un'analisi ad interim pre-pianificata (cut-off dei dati dell'11 agosto 2021) dopo un follow-up mediano di 9,8 mesi. I risultati di efficacia sono illustrati nella Tabella 10 e nella Figura 16. La maturità per l'OS era del 62% e la maturità per la PFS dell'84%. IMFINZI + chemioterapia (Braccio 1) ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi vs. placebo + chemioterapia (Braccio 2) in OS e PFS.

Tabella 10. Risultati di efficacia per lo studio TOPAZ-1[a]

	IMFINZI + gemcitabina e cisplatino (n=341)	**Placebo + gemcitabina e cisplatino (n=344)**
OS		
Numero di decessi (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	12,8 (11,1-14,0)	11,5 (10,1-12,5)
HR (IC al 95%)[c]	0,80 (0,66-0,97)	
p-value[c,d]	0,021	
Follow-up mediano per tutti i pazienti (mesi)	10,2	9,5
PFS		
Numero di eventi (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	7,2 (6,7-7,4)	5,7 (5,6-6,7)
HR (IC al 95%)[c]	0,75 (0,63-0,89)	
p-value[c,e]	0,001	
Follow-up mediano per tutti i pazienti (mesi)	7,2	5,6
ORR[f]	91 (26,7)	64 (18,7)

N. risposta completa (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
N. risposta parziale (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	6,4 (5,9-8,1)	6,2 (4,4-7,3)

[a] Analisi al cut-off dei dati dell'11 agosto 2021.

[b] Calcolato tramite la tecnica Kaplan-Meier. IC per la mediana derivato sulla base del metodo Brookmeyer-Crowley.

[c] L'analisi per l'HR è stata eseguita tramite un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato ed il *p-value* bilaterale si basa sul log-rank test stratificato; entrambi sono aggiustati per stato di malattia e sede del tumore primario.

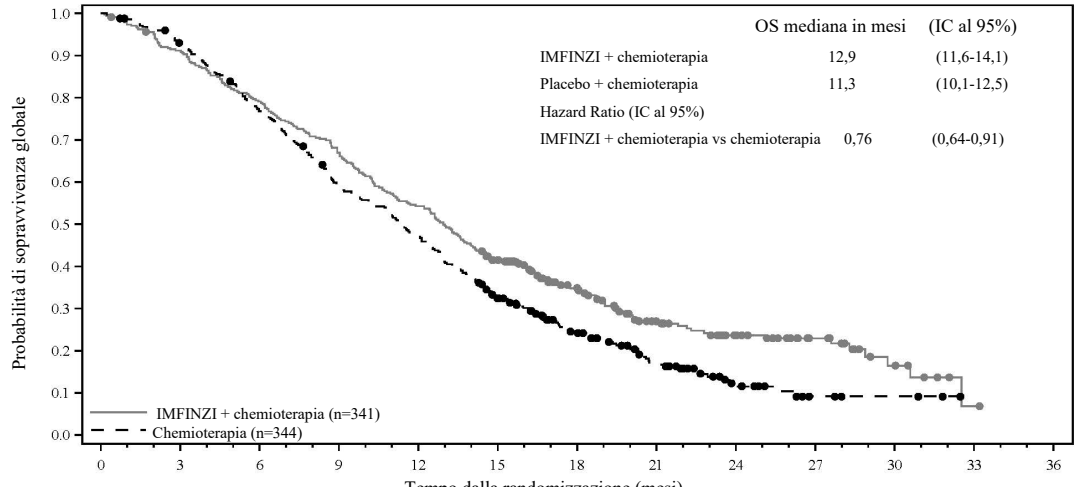
[d] All'analisi ad interim (cut-off dei dati dell'11 agosto 2021), il *p-value* dell'OS era 0,021, che ha soddisfatto il limite di 0,03 per dichiarare la significatività statistica per un alfa bidirezionale complessivo di 4,9%, sulla base della funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming con il numero effettivo di eventi osservati.

[e] All'analisi ad interim (cut-off dei dati dell'11 agosto 2021), il *p-value* della PFS era 0,001, che ha soddisfatto il limite di 0,0481 per dichiarare la significatività statistica per un alfa bidirezionale complessivo del 4,9%, sulla base della funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo Pocock con il numero effettivo di eventi osservati.

[f] Risposta obiettiva confermata

Un'analisi di follow-up pianificata aggiuntiva dell'OS (cut-off dei dati del 25 febbraio 2022) è stata condotta 6,5 mesi dopo l'analisi ad interim con una maturità dell'OS del 77%. IMFINZI + chemioterapia ha continuato a dimostrare un miglioramento dell'OS vs. la sola chemioterapia [HR=0,76 (IC al 95%: 0,64-0,91)] e il follow-up mediano è aumentato a 12 mesi.

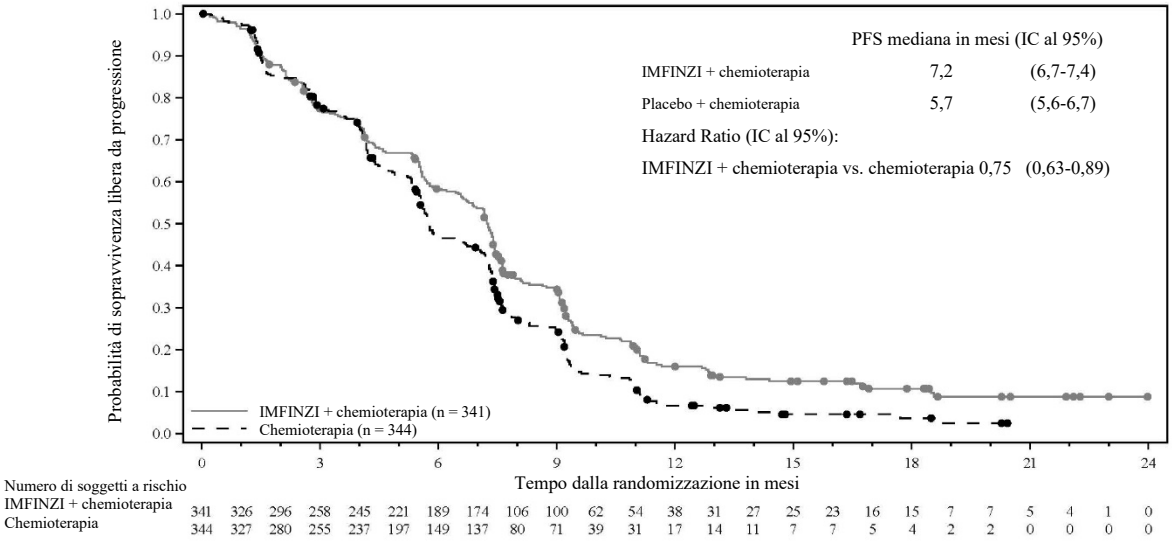
Figura 15: Curva di Kaplan-Meier dell'OS, OS all'analisi di follow-up al cut-off dei dati del 25 febbraio 2022



Numero di soggetti a rischio

IMFINZI + chemioterapia:	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
Chemioterapia:	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	3	2	1	0	0

Figura 16: Curva di Kaplan-Meier della PFS, analisi inferenziale (primaria) al cut-off dei dati dell'11 agosto 2021



HCC – Studio HIMALAYA

L'efficacia di IMFINZI in monoterapia e somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg è stata valutata nello studio HIMALAYA, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti con uHCC confermato che non avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per l'HCC. Lo studio includeva pazienti con Stadio C o B secondo il *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (non idoneo alla terapia loco-regionale) e Classe A secondo la classificazione Child-Pugh.

Lo studio ha escluso pazienti con metastasi cerebrali o anamnesi di metastasi cerebrali, co-infezione virale da epatite B ed epatite C; sanguinamento gastrointestinale (GI) attivo o pregresso negli ultimi 12 mesi; ascite che avesse richiesto intervento non farmacologico negli ultimi 6 mesi; encefalopatia epatica entro 12 mesi dall'inizio del trattamento; disordini infiammatori o autoimmuni attivi o pregressi.

Sono stati inclusi i pazienti con varici esofagee, tranne quelli con sanguinamento GI attivo o precedentemente documentato negli ultimi 12 mesi prima dell'ingresso nello studio.

La randomizzazione è stata stratificata in base a invasione macrovascolare (MVI) (sì vs. no), eziologia della patologia epatica (virus dell'epatite B confermato vs. virus dell'epatite C confermato vs. altri) e *Performance status* ECOG (0 vs. 1). Lo studio HIMALAYA ha randomizzato 1 171 pazienti 1:1:1 a ricevere:

- IMFINZI: durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane.
- Tremelimumab 300 mg come singola dose + IMFINZI 1 500 mg; seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane.
- Sorafenib 400 mg due volte al giorno.

Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 8 settimane nei primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni mese per i primi 3 mesi dopo l'interruzione permanente del trattamento e successivamente ogni 2 mesi.

L'endpoint primario era la superiorità in OS di IMFINZI in associazione ad una singola dose di tremelimumab vs. Sorafenib. Gli obiettivi secondari principali erano la non inferiorità in OS seguita dalla superiorità di IMFINZI vs. Sorafenib. Altri endpoint secondari includevano PFS, ORR valutata dallo sperimentatore e DoR secondo i criteri RECIST v1.1.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (83,7%), età < 65 anni (50,4%), popolazione bianca (44,6%), asiatica (50,7%), nera o afroamericana (1,7%), altro (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%), Classe di punteggio Child-Pugh A (99,5%), invasione macrovascolare (25,2%), diffusione extraepatica (53,4%), AFP basale < 400 ng/mL (63,7%), AFP basale ≥ 400 ng/mL (34,5%); eziologia virale, epatite B (30,6%), epatite C (27,2%), non infetti (42,2%), dato di PD-L1 valutabile (86,3%), positività dell'area tumorale (TAP) a PD-L1 ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [test Ventana PD-L1 (SP263)].

I risultati sono presentati nella Tabella 11, nella Figura 17 e nella Figura 18.

Tabella 11. Risultati di efficacia per lo studio HIMALAYA per IMFINZI somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg e IMFINZI in monoterapia vs. Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	**Sorafenib (n=389)**	**IMFINZI (n=389)**
Durata del follow up			
Follow up mediano (mesi)[a]	33,2	32,2	32,6
OS			
Numero di decessi (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	**16,4 (14,2-19,6)**	**13,8 (12,3-16,1)**	**16,6 (14,1-19,1)**
HR (IC al 95%)[b,c]	0,78 (0,66-0,92)		-
p-value[d]	0,0035		-
HR (IC al 95%)[b,c,e]	-	0,86 (0,73-1,03)	
PFS			
Numero di eventi (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (IC al 95%)	0,90 (0,77-1,05)		-
HR (IC al 95%)	-	1,02 (0,88-1,19)	
ORR			
ORR n (%)[f]	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
N. risposta completa (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
N. risposta parziale (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
DoR mediana (mesi)	22,3	18,4	16,8

[a] Calcolato usando la tecnica Kaplan-Meier inversa (con indicatore di censura invertito).

[b] Sulla base di un modello di Cox stratificato aggiustato per il trattamento, eziologia della malattia epatica (HBV vs. HCV vs. altri), ECOG (0 vs. 1).

[c] Eseguito utilizzando un test *log-rank* stratificato aggiustato per il trattamento, eziologia della malattia epatica (HBV vs. HCV vs. altri), ECOG (0 vs. 1) e invasione macrovascolare (sì vs. no).

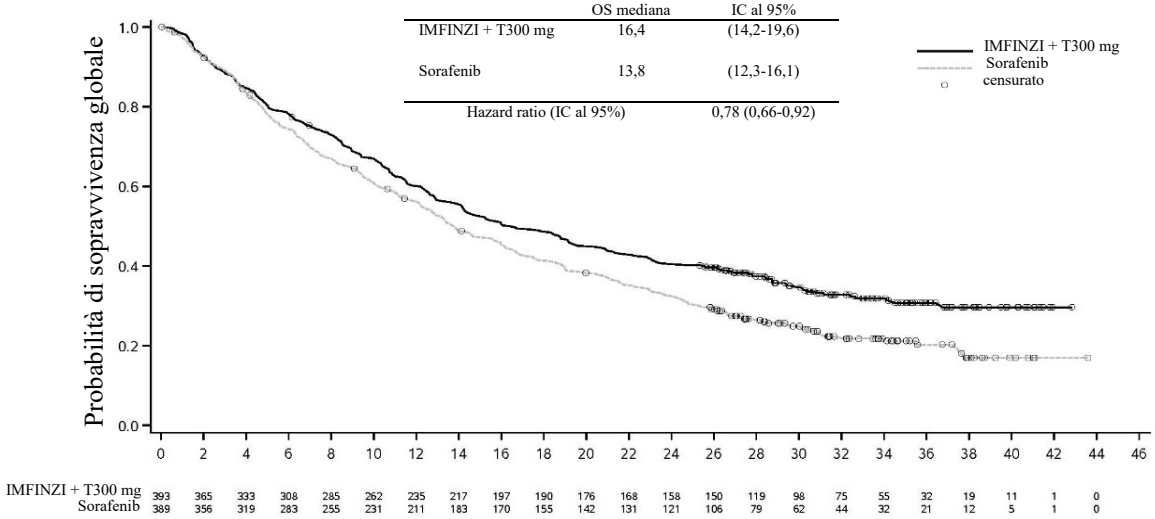
[d] Sulla base di una funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming e il numero effettivo di eventi osservati, il limite per dichiarare la significatività statistica per IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib era 0,0398 (Lan e DeMets 1983).

[e] Il margine di non inferiorità per HR (IMFINZI vs. Sorafenib) è 1,08 utilizzando un intervallo di confidenza del 95,67% basato su una funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming e il numero effettivo di eventi osservati (Lan e DeMets 1983). Il *P-value* basato sul test di superiorità di IMFINZI vs. Sorafenib era 0,0674 e non ha raggiunto la significatività statistica.

[f] Risposta completa confermata.

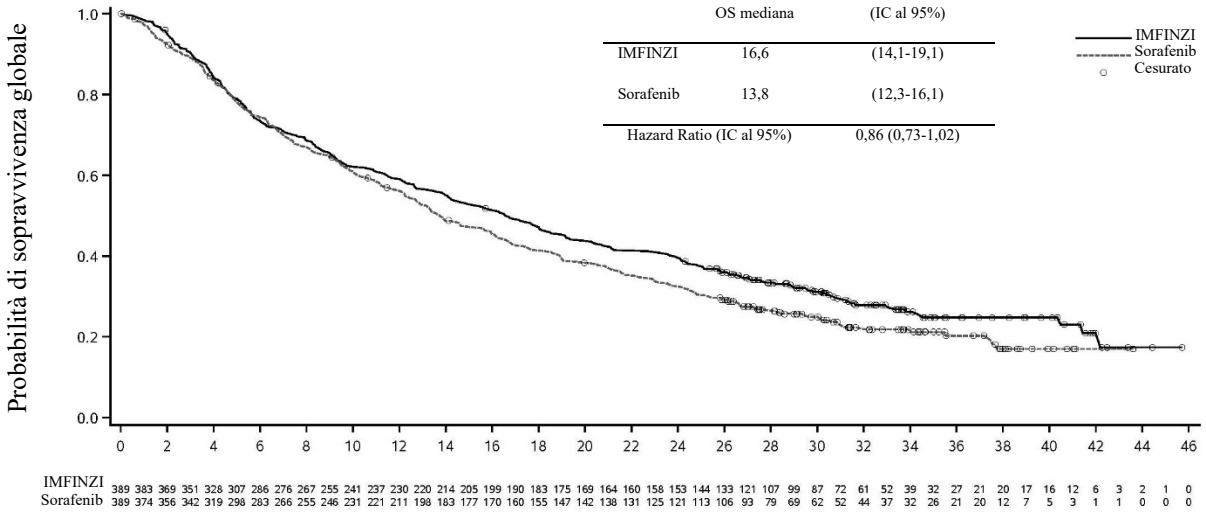
IC = intervallo di confidenza

Figura 17. Curva di Kaplan-Meier dell'OS di IMFINZI somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg



Tempo dalla randomizzazione (mesi)

Figura 18. Curva di Kaplan-Meier dell'OS di IMFINZI somministrato in monoterapia



Tempo dalla randomizzazione (mesi)

Carcinoma dell'endometrio – Studio DUO-E

DUO-E è stato uno studio di Fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, che prevedeva chemioterapia a base di platino di prima linea in associazione a IMFINZI, seguiti da IMFINZI con o senza olaparib in pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato o recidivante. Le pazienti dovevano avere un carcinoma dell'endometrio in una delle seguenti categorie: malattia di Stadio III di nuova diagnosi (malattia misurabile secondo RECIST v1.1 dopo intervento chirurgico o biopsia diagnostica), malattia di Stadio IV di nuova diagnosi (con o senza malattia dopo intervento chirurgico o biopsia diagnostica), o recidiva di malattia (malattia misurabile o non misurabile secondo RECIST v1.1) in cui il potenziale di cura con la sola chirurgia o in associazione è scarso. Per le pazienti con malattia recidivante, la chemioterapia precedente era consentita solo se somministrata nel setting adiuvante e se erano trascorsi almeno 12 mesi dalla data dell'ultima dose di chemioterapia somministrata alla data della successiva recidiva. Lo studio ha incluso pazienti con carcinomi epiteliali dell'endometrio di tutte le istologie, compresi i carcinosarcomi. Sono state escluse le pazienti con sarcoma endometriale.

La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato *mismatch repair* del tessuto tumorale (MMR) (*proficient versus deficient*), allo stato della malattia (recidivante *versus* di nuova diagnosi) e alla regione geografica (Asia *versus* resto del mondo). Le pazienti sono state randomizzate 1:1:1 in uno dei seguenti bracci:

- Braccio 1 (chemioterapia a base di platino): chemioterapia a base di platino (paclitaxel e carboplatino) ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli con durvalumab placebo ogni 3 settimane. Dopo il completamento del trattamento chemioterapico, le pazienti senza progressione oggettiva della malattia hanno ricevuto durvalumab placebo ogni 4 settimane e olaparib placebo compresse due volte al giorno come trattamento di mantenimento fino alla progressione della malattia.
- Braccio 2 (chemioterapia a base di platino + IMFINZI): chemioterapia a base di platino (paclitaxel e carboplatino) ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli con 1 120 mg di durvalumab ogni 3 settimane. Dopo il completamento del trattamento chemioterapico, le pazienti senza progressione oggettiva della malattia hanno ricevuto 1 500 mg di durvalumab ogni 4 settimane con olaparib placebo compresse due volte al giorno come trattamento di mantenimento fino alla progressione della malattia.
- Braccio 3 (chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib): chemioterapia a base di platino (paclitaxel e carboplatino) ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli con 1 120 mg di durvalumab ogni 3 settimane. Dopo il completamento del trattamento chemioterapico, i pazienti senza progressione oggettiva della malattia hanno ricevuto 1 500 mg di durvalumab ogni 4 settimane con 300 mg di olaparib compresse due volte al giorno come trattamento di mantenimento fino alla progressione della malattia.

Le pazienti che hanno interrotto uno dei prodotti (IMFINZI/placebo o olaparib/placebo) per ragioni diverse dalla progressione della malattia hanno potuto continuare il trattamento con l'altro prodotto, se appropriato, sulla base di considerazioni sulla tossicità e a discrezione dello sperimentatore.

Il trattamento è stato continuato fino alla progressione della malattia definita dai criteri RECIST v1.1 o fino a tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata effettuata ogni 9 settimane per le prime 18 settimane rispetto alla randomizzazione e successivamente ogni 12 settimane.

L'endpoint primario era la PFS, determinata dalla valutazione dello sperimentatore utilizzando RECIST v1.1. Gli endpoint secondari di efficacia includevano OS, ORR e DoR.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nella popolazione ITT, per le pazienti trattate con chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib rispetto alla chemioterapia a base di platino [HR=0,55 (IC al 95%: 0,43-0,69), p=< 0,0001], e per le pazienti trattate con chemioterapia a base di platino + IMFINZI rispetto a chemioterapia a base di platino [HR=0,71 (IC al 95%: 0,57-0,89), p=0,003]. Al momento dell'analisi della PFS, i dati ad interim dell'OS erano maturi al 28% con eventi in 199 pazienti su 718.

Lo stato *mismatch repair* (MMR) è stato determinato centralmente utilizzando un test del pannello immunoistochimico MMR. Su un totale di 718 pazienti randomizzati nello studio, 575 (80%) pazienti avevano uno stato tumorale MMR-*proficient* (pMMR) e 143 (20%) pazienti avevano uno stato tumorale MMR-*deficient* (dMMR).

Pazienti con carcinoma dell'endometrio MMR-deficient (dMMR).
Tra le pazienti con stato tumorale dMMR, le caratteristiche demografiche e al basale erano generalmente ben bilanciate tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale in tutti e tre i bracci erano i seguenti: età media di 62 anni (intervallo: da 34 a 85), 41% di età pari o superiore a 65 anni, 1,5% di età pari o superiore a 75 anni, 62% popolazione bianca, 29% asiatica e 2% nera o afroamericana. Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: PS ECOG pari a 0 (58%) o 1 (42%), 46% di nuova diagnosi e 54% malattia recidivante. I sottotipi istologici erano endometrioide (83%), epiteliale misto (5%), sieroso (3%), carcinosarcoma (3%), indifferenziato (2%) e altro (3%).

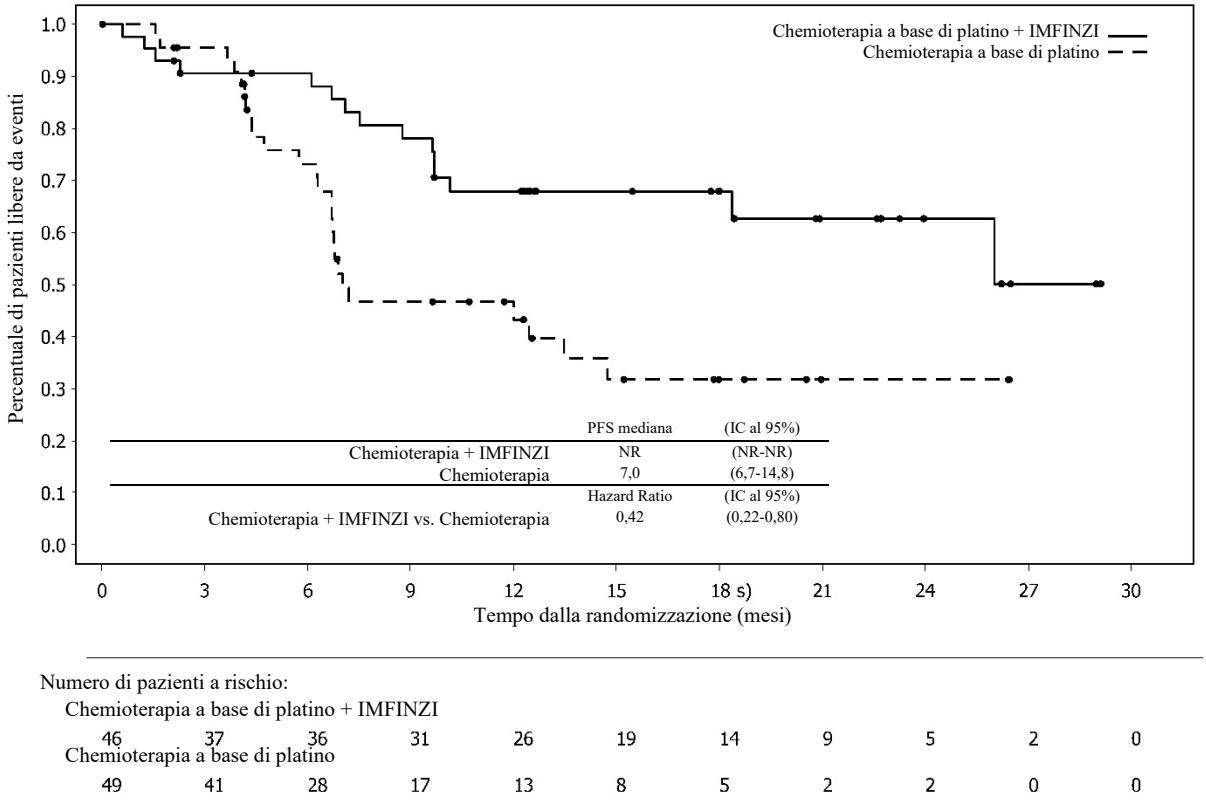
Nei pazienti con stato tumorale dMMR, i risultati sono riassunti nella Tabella 12 e nella Figura 19. Il tempo mediano di follow-up per la PFS nelle pazienti censurate con stato tumorale dMMR è stato di 15,5 mesi nel braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI e di 10,2 mesi nel braccio chemioterapico a base di platino. Al momento dell'analisi della PFS, i dati ad interim sull'OS erano maturi per il 26% con eventi in 25 dei 95 pazienti trattati con chemioterapia a base di platino + IMFINZI e chemioterapia a base di platino.

Tabella 12. **Risultati di efficacia per lo studio DUO-E (Pazienti con stato tumorale dMMR)**

	Chemioterapia a base di platino + IMFINZI N=46	**Chemioterapia a base di platino N=49**
PFS[a,b]		
Numero di eventi (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)[c]	NR (NR-NR)	7,0 (6,7-14,8)
HR (IC al 95%)	0,42 (0,22-0,80)	-
OS[b]		
Numero di eventi (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)[c]	NR (NR-NR)	23,7 (16,9-NR)
HR (IC al 95%)	0,34 (0,13-0,79)	-
ORR[b]		
ORR[d] n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR[b]		
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)[c]	NR (NR-NR)	10,5 (4,3-NR)

[a] Valutato dallo sperimentatore.
[b] I risultati si basano sulla prima analisi ad interim (DCO: 12 aprile 2023).
[c] Calcolato usando la tecnica Kaplan-Meier.
[d] Risposta: migliore risposta obiettiva come risposta completa confermata o risposta parziale. Basato sul numero di pazienti nel gruppo di trattamento con malattia misurabile al basale (N=42 nel braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI, N=42 nel braccio chemioterapia a base di platino).
IC=Intervallo di Confidenza, HR=Hazard Ratio, NR=Non Raggiunta

Figura 19. Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio DUO-E (Pazienti con stato tumorale dMMR)



Pazienti con carcinoma dell'endometrio MMR-proficient (pMMR).
Tra le pazienti con stato tumorale pMMR, le caratteristiche demografiche e basali erano generalmente ben bilanciate tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale in tutti e tre i bracci erano i seguenti: età media di 64 anni (intervallo: da 22 a 86), 48% di età pari o superiore a 65 anni, 8,1% di età pari o superiore a 75 anni, 56% popolazione bianca, 30% asiatica e 6% nera o afroamericana. Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: PS ECOG pari a 0 (69%) o 1 (31%), 47% di nuova diagnosi e 53% malattia recidivante. I sottotipi istologici erano endometrioide (54%), sieroso (26%), carcinosarcoma (8%), epiteliale misto (4%), cellule chiare (3%), indifferenziato (2%), mucinoso (< 1%) e altro (3%).

I risultati nelle pazienti con stato tumorale pMMR sono riassunti nella Tabella 13 e nella Figura 20. Il tempo mediano di follow-up nelle pazienti censurate con stato tumorale pMMR è stato di 15,2 mesi nel braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib e di 12,8 mesi nel braccio di chemioterapia a base di platino.
Al momento dell'analisi della PFS, i dati ad interim dell'OS erano maturi al 29% con eventi in 110 delle 383 pazienti trattate con chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib e chemioterapia a base di platino.

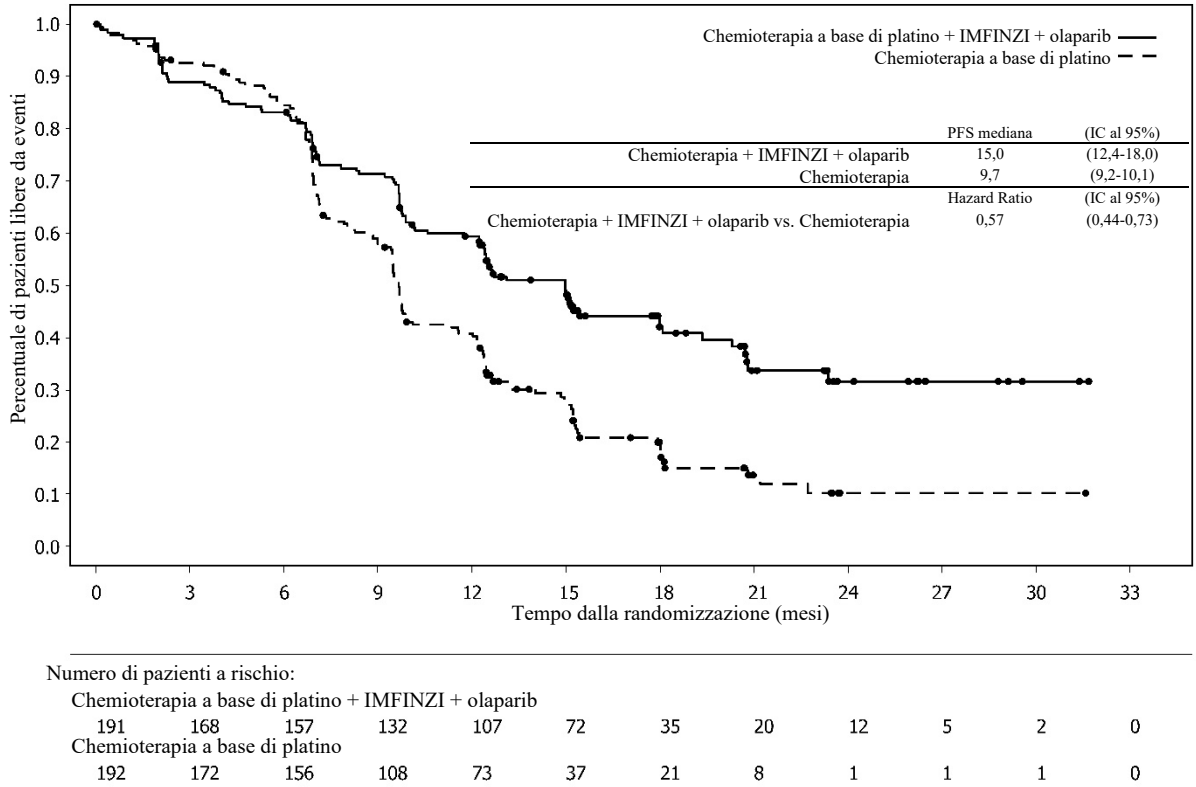
Tabella 13. Risultati di efficacia per lo studio DUO-E (Pazienti con stato tumorale pMMR)

	Chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib N=191	**Chemioterapia a base di platino N=192**
PFS[a,b]		
Numero di eventi (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)[c]	15,0 (12,4-18,0)	9,7 (9,2-10,1)
HR (IC al 95%)	0,57 (0,44-0,73)	-
OS[b]		

Numero di eventi (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)[c]	NR (NR-NR)	25,9 (25,1-NR)
HR (IC al 95%)	0,69 (0.47-1,00)	-
ORR[b]		
ORR[d] n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR[b]		
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)[c]	18,7 (10,5-NR)	7,6 (7,1-10,2)

[a] Valutato dallo sperimentatore.
[b] I risultati si basano sulla prima analisi ad interim (DCO: 12 aprile 2023).
[c] Calcolato usando la tecnica Kaplan-Meier.
[d] Risposta: migliore risposta obiettiva come risposta completa confermata o risposta parziale. Basato sul numero di pazienti nel gruppo di trattamento con malattia misurabile al basale (N=147 nel braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib, N=156 nel braccio chemioterapia a base di platino).
IC=Intervallo di Confidenza, HR=Hazard Ratio, NR=Non Raggiunta

Figura 20. Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio DUO-E (Pazienti con stato tumorale pMMR)



Tra le pazienti con stato tumorale pMMR, gli HR della PFS erano 0,44 (IC al 95%: 0,31-0,61) nelle pazienti con stato positivo per l'espressione di PD-L1 (236/383; 62%) e 0,87 (IC al 95%: 0,59-1,28) nelle pazienti con stato di espressione negativa di PD-L1 (140/383; 37%), nel braccio chemioterapia a base di platino + IMFINZI + olaparib rispetto al braccio chemioterapia a base di platino. L'espressione positiva di PD-L1 è stata definita come area tumorale positiva (*tumour area positive*, TAP) ≥ 1%.

Carcinoma della vescica muscolo invasivo (MIBC) – Studio NIAGARA
NIAGARA è stato uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico, disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI neoadiuvante in associazione a gemcitabina e cisplatino seguito da IMFINZI adiuvante in monoterapia in pazienti con MIBC. Lo studio ha randomizzato 1 063 pazienti candidati alla cistectomia radicale che non avevano ricevuto una precedente chemioterapia sistemica o una terapia immuno-mediata per il trattamento del MIBC con tumore clinico allo stadio T2-T4aN0/1M0. Lo studio ha escluso i pazienti con istologia non uroteliale pura, qualsiasi istologia a

piccole cellule e carcinoma non vescicale primario (ad es. uretere, uretra o pelvi renale) dell'urotelio, malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata, tubercolosi attiva o infezione da epatite B o C o HIV, o l'uso di medicinali immuno-soppressivi entro 14 giorni dalla prima dose di durvalumab ad eccezione dei corticosteroidi sistemici quando usati a dosi fisiologiche o come premedicazione.

La randomizzazione è stata stratificata in base allo stadio clinico del tumore T2N0 vs. > T2N0 (inclusi T2N1, T3 e T4a), funzione renale (adeguata funzione renale: clearance della creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min vs. funzione renale borderline: CrCl ≥ 40 mL/min a < 60 mL/min) e stato di espressione di PD-L1 (alto vs. basso/negativo). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMFINZI perioperatorio con chemioterapia neoadiuvante (Braccio 1) o chemioterapia neoadiuvante da sola (Braccio 2):

- Braccio 1 (IMFINZI + chemioterapia): IMFINZI 1 500 mg + gemcitabina 1 000 mg/m^2 e cisplatino 70 mg/m^2 ogni 3 settimane per 4 cicli prima dell'intervento chirurgico, seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane fino a 8 cicli dopo l'intervento chirurgico, o
- Braccio 2 (chemioterapia): gemcitabina 1 000 mg/m^2 e cisplatino 70 mg/m^2 ogni 3 settimane per 4 cicli prima dell'intervento, senza trattamento post-chirurgico.

I pazienti con funzionalità renale borderline hanno ricevuto una dose frazionata di cisplatino di 35 mg/m^2 nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo.

È stata effettuata una valutazione del tumore secondo i criteri RECIST 1.1 al basale e al completamento della terapia neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico). Dopo l'intervento, sono state effettuate valutazioni del tumore secondo i criteri RECIST 1.1 ogni 12 settimane per i primi 24 mesi, poi ogni 24 settimane per 36 mesi e successivamente ogni 52 settimane fino alla progressione della malattia, alla fine dello studio o al decesso.

Gli endpoint primari erano la risposta patologica completa (pCR) mediante revisione centrale della patologia in cieco e la sopravvivenza libera da eventi (EFS), che includeva la valutazione in cieco mediante revisione centrale indipendente (BICR). La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint secondario chiave.

Le caratteristiche demografiche e al basale della malattia erano generalmente ben bilanciate tra i 533 pazienti del Braccio 1 e i 530 pazienti del Braccio 2. I dati demografici basali erano i seguenti: maschio (81,8%), età <65 anni (46,9%), popolazione bianca (67%), asiatica (27,9%), nera o afroamericana (0,9%), altro (0,8%), ispanica o latina (8,0%) ed ECOG PS 0 (78%) vs. a PS 1 (22%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: stadio del tumore T2N0 (40,3%) e > T2N0a (59,7%), linfonodi regionali N0 (94,5%) e N1 (5,5%), funzionalità renale adeguata (81,1%) e funzione renale borderline (18,9%), stato di espressione di PD-L1 alto (73,1%) e basso/negativo (26,9%). I sottotipi istologici includevano carcinoma uroteliale (84,5%), carcinoma uroteliale con differenziazione squamosa (8,2%), carcinoma uroteliale con istologia variante (5,0%) e carcinoma uroteliale con differenziazione ghiandolare (2,4%).

Nella popolazione complessiva, 469 (88,0%) pazienti nel Braccio 1 e 441 (83,2%) pazienti nel Braccio 2 sono stati sottoposti a cistectomia radicale.

I risultati sono presentati nella Tabella 14, nella Figura 21 e nella Figura 22.

Tabella 14: Risultati di efficacia nello studio NIAGARA

	IMFINZI + chemioterapia (N=533)	**Chemioterapia (N=530)**
EFS[a]		
Numero di eventi (%)	187 (35,1)	246 (46,4)

	IMFINZI + chemioterapia (N=533)	**Chemioterapia (N=530)**
EFS mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	NR (NR-NR)	46,1 (32,2-NR)
HR (IC al 95%)[c]	0,68 (0,56-0,82)	
p-value bilaterale[d,e]	< 0,0001	
pCR[f]		
Numero di pazienti con risposta	180	137
Tasso di risposta, % (95% CI)[g]	33,8 (29,8-38,0)	25,8 (22,2-29,8)
Odds ratio (IC al 95%)[h]	1,49 (1,14-1,96)	
p-value bilaterale[h]	0,0038	
OS[a]		
Numero di eventi (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
HR (IC al 95%)[c]	0,75 (0,59-0,93)	
p-value bilaterale[d,e]	0,0106	

[a] I risultati si basano su un'analisi ad interim pre-pianificata (DCO: 29 aprile 2024) che si è verificata 68 mesi dopo l'inizio dello studio.

[b] Calcolato usando la tecnica Kaplan-Meier.

[c] Sulla base del modello stratificato del rischio proporzionale di Cox con stadio tumorale [T2N0 vs > T2N0], funzione renale [adeguata vs borderline] e stato PD-L1 [alto vs basso/negativo] come fattori di stratificazione.

[d] In base al test stratificato dei ranghi logaritmici con stadio tumorale [T2N0 vs > T2N0], funzione renale [adeguata vs borderline] e stato PD-L1 [alto vs basso/negativo] come fattori di stratificazione.

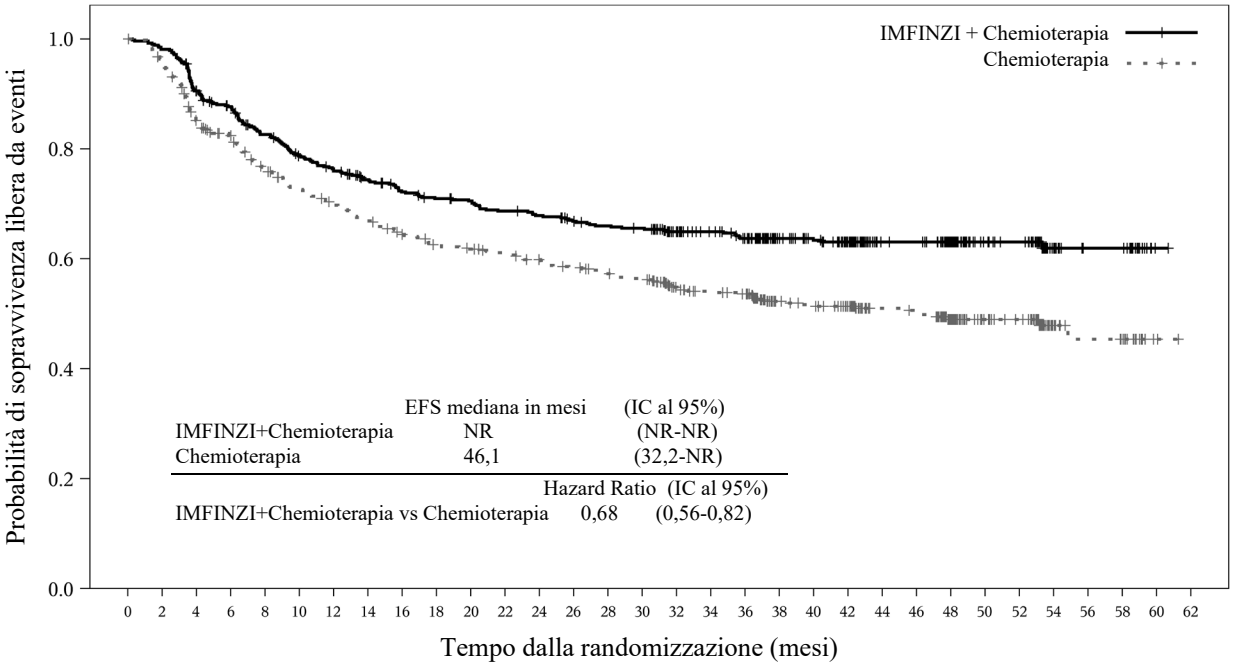
[e] Il limite per dichiarare la significatività statistica per il tasso di pCR, l'EFS e l'endpoint secondario chiave dell'OS degli endpoint primari di efficacia è stato determinato mediante una procedura di test multipla con una strategia di riciclo alfa-esaustiva. Alpha assegnato a EFS e OS all'analisi ad interim era basato su una funzione alpha spending Lan-DeMets con approccio O'Brien Fleming (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, bilaterale).

[g] L'IC è stato calcolato utilizzando il metodo Clopper Pearson.

[h] Ottenuto utilizzando la regressione logistica aggiustata per i fattori di stratificazione (funzione renale [adeguata vs borderline], stadio del tumore [T2N0 vs > T2N0] e stato PD-L1 [alto vs basso/negativo] per IVRS).

IC=Intervallo di Confidenza, HR=Hazard Ratio, NR=Non Raggiunta

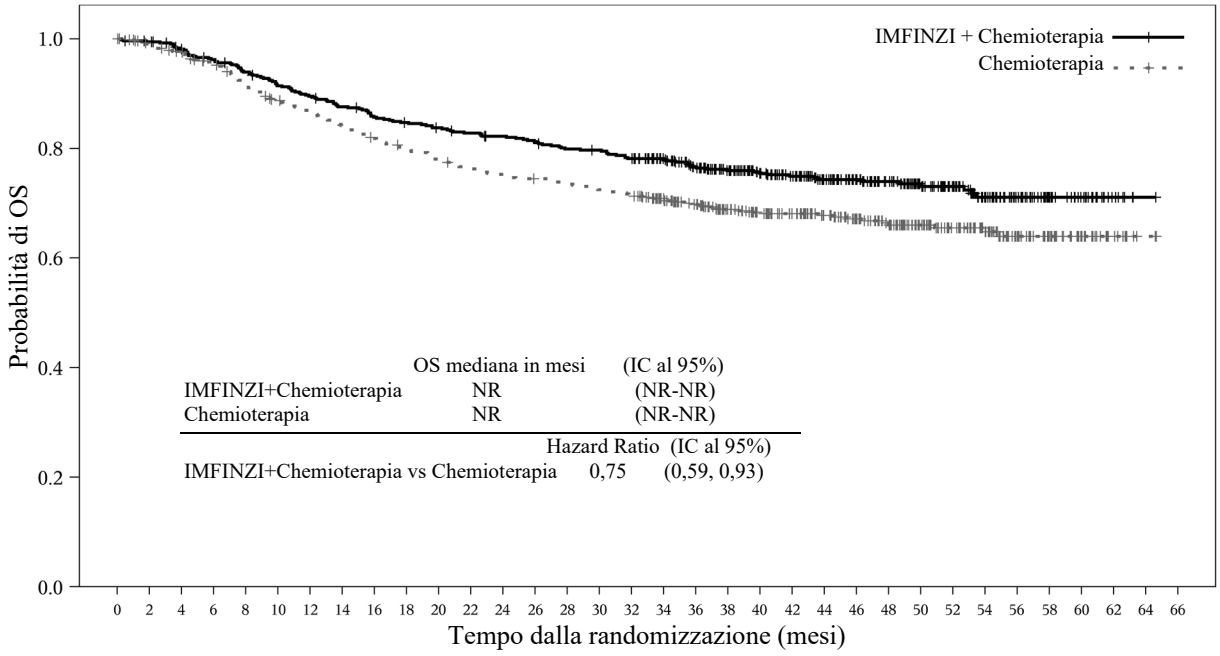
Figura 21. Curva di Kaplan-Meier dell'EFS



Numero di pazienti a rischio:

IMFINZI+Chemioterapia	533	519	475	454	424	401	386	370	356	348	344	335	330	321	315	312	282	269	255	214	202	180	141	140	115	86	81	32	20	20	1	0
Chemioterapia	530	498	437	416	381	358	343	328	313	300	296	288	281	273	264	259	228	219	214	177	172	159	132	129	94	69	62	24	18	16	2	0

Figura 22. Curva di Kaplan-Meier dell'OS



Numero di pazienti a rischio:

IMFINZI+Chemioterapia	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0
Chemioterapia	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

Analisi di sottogruppo

In un'analisi esplorativa per stadio tumorale, l'HR dell'EFS era 0,61 (IC al 95%: 0,48-0,78) nel sottogruppo di pazienti con stadio clinico > T2N0 (N=635) e 0,81 (IC al 95%: 0,60-1,10) nel sottogruppo di pazienti con stadio clinico T2N0 (N=428). L'HR per l'OS era 0,67 (IC al 95%: 0,50-0,89) nel sottogruppo di pazienti con stadio clinico > T2N0 e 0,89 (IC al 95%: 0,62-1,29) nei pazienti con stadio clinico T2N0.

GC/GEJC resecabile – Studio MATTERHORN

MATTERHORN è stato uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, volto a valutare l'efficacia di IMFINZI in associazione alla chemioterapia FLOT (5-FU, leucovorin, oxaliplatino, docetaxel) come trattamento neoadiuvante e adiuvante, seguito da monoterapia adiuvante con IMFINZI, in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea resecabile (da Stadio IIA a Stadio IVA [AJCC, 8a edizione]). Lo studio ha arruolato pazienti non trattati in precedenza con GC/GEJC documentato, senza precedente esposizione a terapia immunomediata, e con performance status OMS/ECOG pari a 0 o 1. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1. Prima della randomizzazione, il livello di espressione di PD-L1 nel tumore dei pazienti è stato confermato utilizzando il metodo di punteggio TAP, definito come la percentuale totale dell'area tumorale (tumore e qualsiasi stroma desmoplastico) coperta da cellule tumorali con colorazione della membrana PD-L1 a qualsiasi intensità e cellule immunitarie associate al tumore con colorazione PD-L1 a qualsiasi intensità, come stimato visivamente dal test Ventana PD-L1 (SP263). Lo studio ha escluso i pazienti con patologie autoimmuni o infiammatorie attive o precedentemente documentate, o che avevano assunto farmaci immunosoppressori entro 14 giorni dalla prima dose di durvalumab.

La randomizzazione è stata stratificata per regione geografica (Asia vs. non Asia), stato clinico dei linfonodi (positivo vs. negativo) e livello di espressione di PD-L1 (TAP < 1% vs. TAP ≥ 1%).

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a uno dei seguenti bracci di trattamento. Non era consentito il crossover tra i bracci dello studio.

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg il Giorno 1 + chemioterapia FLOT (5-FU 2 600 mg/m^2, Leucovorin 200 mg/m^2, Oxaliplatino 85 mg/m^2, Docetaxel 50 mg/m^2) nei Giorni 1 e 15 ogni 4 settimane per 4 cicli (1 dose di IMFINZI e 2 dosi di FLOT per ciclo; 2 cicli nella fase neoadiuvante + 2 cicli nella fase adiuvante) seguita da IMFINZI 1 500 mg il Giorno 1 ogni 4 settimane per un massimo di 10 cicli aggiuntivi dopo l'intervento chirurgico per un totale di 12 cicli (1 dose per ciclo)
- Braccio 2: placebo il Giorno 1 + chemioterapia FLOT (5-FU 2 600 mg/m^2, Leucovorin 200 mg/m^2, Oxaliplatino 85 mg/m^2, Docetaxel 50 mg/m^2) nei Giorni 1 e 15 ogni 4 settimane per 4 cicli (1 dose di placebo e 2 dosi di FLOT per ciclo; 2 cicli nella fase neoadiuvante + 2 cicli nella fase adiuvante) seguita da placebo il Giorno 1 ogni 4 settimane per un massimo di 10 cicli aggiuntivi dopo l'intervento chirurgico per un totale di 12 cicli (1 dose per ciclo)

Sia i pazienti in fase neoadiuvante che adiuvante che hanno interrotto la chemioterapia FLOT per motivi diversi dalla progressione di malattia o dalla recidiva potevano, a discrezione dello sperimentatore, continuare il trattamento con IMFINZI in monoterapia come descritto sopra.

Prima dell'inizio della terapia neoadiuvante è stata eseguita una valutazione del tumore al basale secondo i criteri RECIST 1.1, con una indagine di follow-up prima dell'intervento chirurgico entro 4 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose di chemioterapia. Un'indagine basale adiuvante è stata eseguita non prima di 4 settimane dopo l'intervento chirurgico e prima di iniziare il trattamento adiuvante. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 12 settimane (rispetto all'indagine basale adiuvante) per 2 anni, poi ogni 24 settimane fino alla progressione radiologica definita secondo i criteri RECIST 1.1, alla revoca del consenso o al decesso.

L'endpoint primario dello studio era l'EFS secondo la valutazione BICR, definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione fino alla data di uno dei seguenti eventi (a seconda di quale si verificasse per primo): progressione della malattia secondo i criteri RECIST, versione 1.1, come valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR), che ha precluso l'intervento chirurgico o che ha richiesto una terapia non prevista dal protocollo durante il periodo di trattamento neoadiuvante; progressione o recidiva secondo RECIST, versione 1.1, durante il periodo di trattamento adiuvante; progressione non RECIST (secondo la valutazione dello sperimentatore o confermata dalla biopsia) che ha precluso l'intervento chirurgico o che ha richiesto una terapia non prevista dal protocollo durante il periodo di trattamento neoadiuvante o che è stata scoperta durante

l'intervento chirurgico; progressione o recidiva confermata da biopsia dopo l'intervento chirurgico; o morte per qualsiasi causa. Gli endpoint secondari chiave erano l'OS e il tasso di pCR secondo la revisione patologica centralizzata in cieco.

I dati demografici e le caratteristiche al basale della malattia erano generalmente ben bilanciati tra i due bracci dello studio (474 pazienti nel Braccio 1 e 474 pazienti nel Braccio 2). I dati demografici al basale della popolazione erano i seguenti: sesso maschile (71,9%), età ≥ 65 anni (41,4%), età mediana 62 anni (range: da 26 a 84), popolazione bianca (67,8%), asiatica (20,4%), nera o afroamericana (1,1%), indiana d'America o nativa dell'Alaska (4,0%), altro (1,7%), non ispanici o latini (80,0%), PS OMS/ECOG 0 (74,2%) rispetto a PS 1 (25,8%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: Stadio II (29,4%), Stadio III (61,7%), Stadio IVA (8,8%), gastrico (67,5%), giunzione gastroesofagea (32,5%), tipo 1 secondo Siewert (10,4%), tipo 2 secondo Siewert (14,8%), tipo 3 secondo Siewert (7,3%), tipo intestinale (50,9%), tipo diffuso (26,3%), tipo indeterminato (22,8%), stato clinico dei linfonodi positivo (70,4%), stato clinico dei linfonodi negativo (29,2%), stato di espressione PD-L1 TAP ≥ 1% (90,0%), stato di espressione PD-L1 secondo TAP < 1% (10,0%).

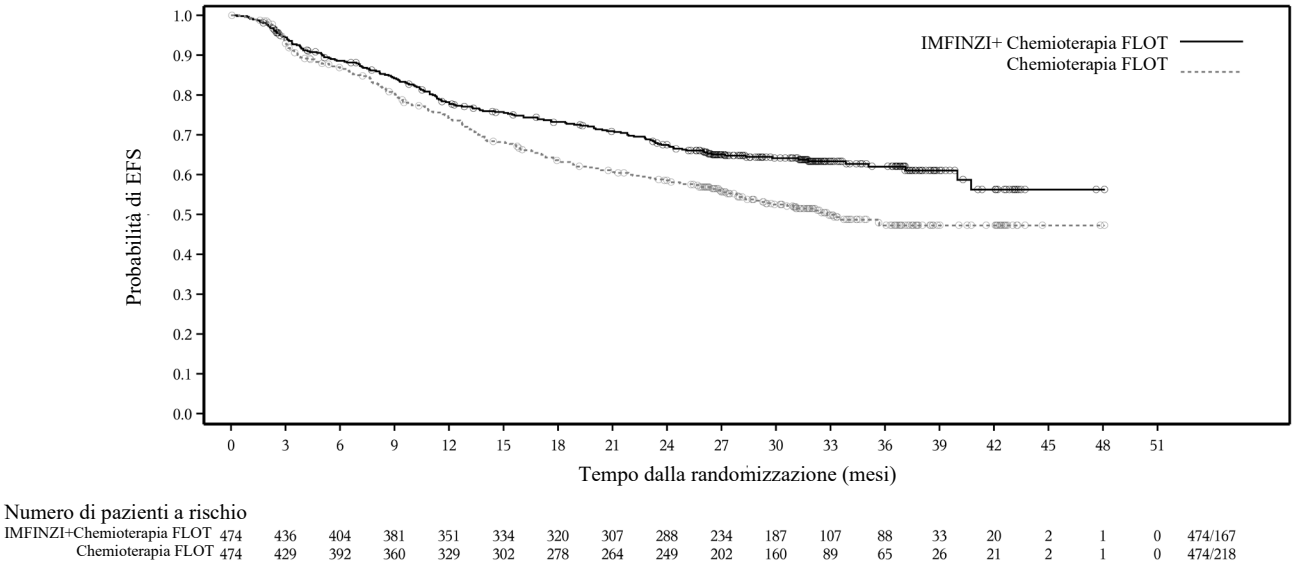
Nel Braccio 1, 431 pazienti (90,9%) hanno tentato un intervento chirurgico a scopo curativo rispetto ai 428 pazienti (90,3%) del Braccio 2. Nel Braccio 1, 412 pazienti (86,9%) hanno completato l'intervento chirurgico a scopo curativo rispetto ai 400 pazienti (84,4%) del Braccio 2.

Tabella 15: Risultati di efficacia per lo studio MATTERHORN

	IMFINZI + chemioterapia FLOT (N=474)	**Placebo + chemioterapia FLOT (N=474)**
EFS[a]		
Numero di eventi, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
EFS mediana (mesi) (IC al 95%)[b]	NR (40,7-NR)	32,8 (27,9-NR)
HR (IC al 95%)[c]	0,71 (0,58-0,86)	
p-value bilaterale[d,e]	< 0,001	
EFS a 24 mesi, % (IC al 95%)[b]	67,4 (62,9-71,6)	58,5 (53,8-63,0)
OS[f]		
Numero di decessi (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
OS mediana (IC al 95%) (mesi)[b]	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
HR (IC al 95%)[c]	0,78 (0,63-0,96)	
p-value bilaterale[d,g]	0,021	
OS a 24 mesi, % (IC al 95%)[b]	75,5 (71,4-79,1)	70,4 (66,0-74,3)
OS a 36 mesi, % (IC al 95%)[b]	68,6 (64,2-72,6)	61,9 (57,3-66,2)

[a] I risultati si basano su un'analisi ad interim pre-specificata dell'EFS (DCO: 20 dicembre 2024).
b Calcolato utilizzando la tecnica di Kaplan-Meier.
[c] Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per regione geografica, stato clinico dei linfonodi e stato di espressione di PD-L1 al momento della randomizzazione. Un HR < 1 favorisce IMFINZI. IC calcolato utilizzando l'approccio della verosimiglianza del profilo.
[d] Basato su un test log-rank stratificato aggiustato per regione geografica, stato clinico dei linfonodi e stato di espressione di PD-L1 al momento della randomizzazione.
[e] Basato su una funzione alfa spending di Lan-DeMets con limite di O'Brien Fleming calcolato utilizzando il numero effettivo di eventi al DCO, il limite per dichiarare la significatività statistica dell'EFS era 0,0239 per un alfa complessivo del 5% (bilaterale).
[f] I risultati si basano su un'analisi finale pre-specificata dell'OS (DCO: 01 settembre 2025).
[g] All'analisi finale dell'OS è stato assegnato un alfa del 4,99% (bilaterale), corrispondente a un limite per dichiarare la significatività statistica di 0,0499.
IC=intervallo di confidenza, HR=rapporto di rischio, NR=non raggiunto

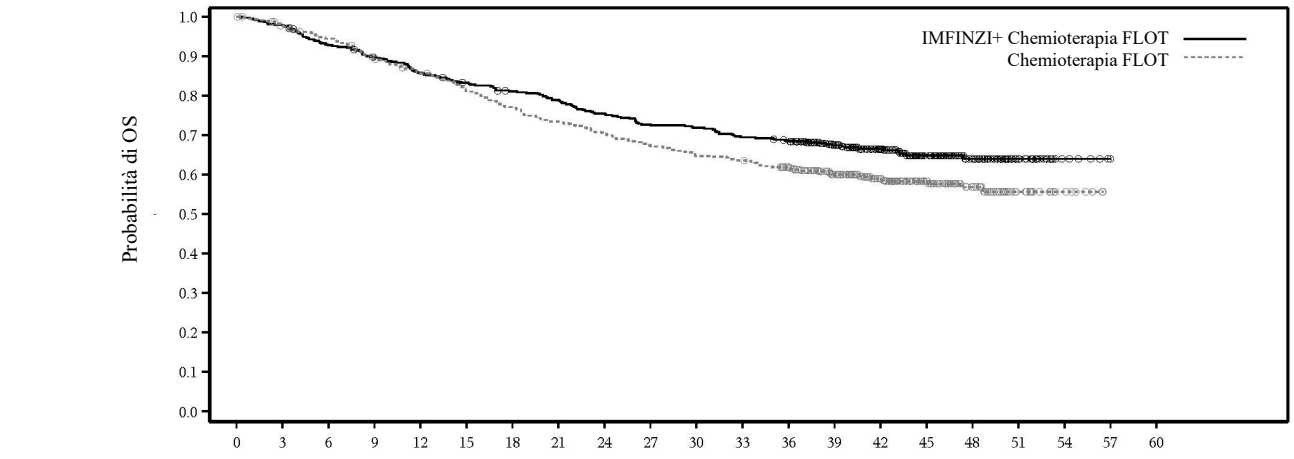
Figura 23: Curva di Kaplan-Meier dell'EFS



Numero di pazienti a rischio

IMFINZI+Chemioterapia FLOT	474	436	404	381	351	334	320	307	288	234	187	107	88	33	20	2	1	0	474/167
Chemioterapia FLOT	474	429	392	360	329	302	278	264	249	202	160	89	65	26	21	2	1	0	474/218

Figura 24: Curva di Kaplan-Meier dell'OS



Numero di pazienti a rischio

IMFINZI+Chemioterapia FLOT	474	464	438	422	403	389	377	367	351	338	334	323	316	255	182	112	71	29	6	1	0	474/160
Chemioterapia FLOT	474	457	439	414	395	374	355	338	324	310	298	293	278	221	167	99	61	23	7	0	0	474/192

Analisi di sottogruppo

In un'analisi esplorativa predefinita in base allo stato clinico dei linfonodi, l'HR dell'EFS era pari a 0,67 (IC al 95%: 0,53-0,84) nel sottogruppo con linfonodi clinici positivi (N=667) e pari a 0,85 (IC al 95%: 0,57-1,27) nel sottogruppo con linfonodi clinici negativi (N=277). L'HR dell'OS era pari a 0,73 (IC al 95%: 0,57-0,94) nel sottogruppo con linfonodi clinici positivi e a 1,01 (IC al 95%: 0,67-1,51) nel sottogruppo con linfonodi clinici negativi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMFINZI in associazione a tremelimumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Lo studio D419EC00001 era uno studio multicentrico, in aperto di determinazione ed espansione della dose, per valutare la sicurezza, l'efficacia preliminare e la farmacocinetica di IMFINZI in associazione a tremelimumab, seguiti da IMFINZI in monoterapia, in pazienti pediatrici con tumori solidi maligni avanzati (ad eccezione dei

tumori primitivi del sistema nervoso centrale) che hanno avuto progressione della malattia e per i quali non esiste uno standard di trattamento terapeutico. Lo studio ha arruolato 50 pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 17 anni con categorie di tumore primitivo: neuroblastoma, tumore solido e sarcoma. I pazienti hanno ricevuto IMFINZI 20 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg o IMFINZI 30 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 4 cicli, seguiti da IMFINZI in monoterapia ogni 4 settimane. Nella fase di determinazione della dose, la terapia di associazione di IMFINZI e tremelimumab è stata preceduta da un singolo ciclo di IMFINZI in monoterapia; tuttavia, in questa fase 8 pazienti hanno interrotto il trattamento prima di ricevere tremelimumab. Pertanto, dei 50 pazienti arruolati nello studio, 42 hanno ricevuto IMFINZI in associazione a tremelimumab e 8 hanno ricevuto solo IMFINZI. Nella fase di espansione della dose, è stato riportato un ORR del 5,0% (1/20 pazienti) nel set di analisi valutabile per la risposta. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza rispetto ai profili di sicurezza noti di IMFINZI e tremelimumab negli adulti. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di durvalumab è stata valutata per IMFINZI come monoterapia, in associazione a chemioterapia, in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, in associazione a tremelimumab e in associazione a chemioterapia a base di platino seguito da IMFINZI in associazione a olaparib.

La PK di durvalumab è stata studiata in 2 903 pazienti con tumori solidi con dosi comprese tra 0,1 e 20 mg/kg somministrate per via endovenosa una volta ogni due, tre o quattro settimane come monoterapia. L'esposizione farmacocinetica è aumentata più che proporzionalmente alla dose (PK non lineare) a dosi < 3 mg/kg e proporzionalmente alla dose (PK lineare) a dosi ≥ 3 mg/kg. Lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente a 16 settimane. In base all'analisi PK di popolazione che includeva 1 878 pazienti che hanno ricevuto durvalumab in monoterapia nell'intervallo di dosaggio ≥ 10 mg/kg ogni 2 settimane, la media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è stata di 5,64 L. La clearance (CL) di durvalumab è diminuita nel corso del tempo determinando una media geometrica della clearance allo stato stazionario (CL_{ss}) di 8,16 mL/ora al Giorno 365; la diminuzione di CL_{ss} non è stata considerata clinicamente rilevante. L'emivita terminale ($t_{1/2}$), in base a CL basale, è stata approssimativamente di 18 giorni. Non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa tra la farmacocinetica (PK) di durvalumab in monoterapia, in associazione con la chemioterapia, in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, in associazione a tremelimumab e in associazione a chemioterapia a base di platino seguito da IMFINZI in associazione a olaparib. Le vie primarie di eliminazione di durvalumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticoloendoteliale o la disponibilità target-mediata.

Popolazioni speciali
L'età (19–96 anni), il peso corporeo (31-149 kg), il sesso, lo stato positivo ad anticorpi anti-farmaco (ADA), i livelli di albumina, i livelli di LDH, i livelli di creatinina, PD-L1 solubile, il tipo di tumore, l'etnia o lo status secondo i criteri ECOG non hanno avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo PK di durvalumab.

Compromissione renale
La compromissione renale lieve (clearance della creatinina (CrCL) 60-89 mL/min) e moderata (clearance della creatinina (CrCL) 30-59 mL/min) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo PK di durvalumab. L'effetto della compromissione renale severa (CrCL 15-29 mL/min) sul profilo farmacocinetico di durvalumab non è noto; tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non sono eliminati principalmente attraverso le vie renali, non si attende che una modifica della funzionalità renale influenzi l'esposizione a durvalumab.

Compromissione epatica
La compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina > 1,0-1,5 x ULN e qualsiasi valore di AST) o moderata (bilirubina > 1,5-3 x ULN e qualsiasi valore di AST) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di durvalumab. L'effetto della compromissione epatica severa (bilirubina > 3,0 x ULN e qualsiasi valore di AST) sul profilo

farmacocinetico di durvalumab non è noto; tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati primariamente attraverso le vie epatiche, un'alterazione della funzionalità epatica non influisce presumibilmente sull'esposizione a durvalumab.

Popolazione pediatrica
La PK di durvalumab in associazione a tremelimumab è stata valutata in uno studio su 50 pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 17 anni nello studio D419EC00001. I pazienti hanno ricevuto durvalumab 20 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg o durvalumab 30 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab in monoterapia ogni 4 settimane. Sulla base dell'analisi della PK di popolazione, l'esposizione sistemica a durvalumab nei pazienti pediatrici ≥ 35 kg in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane è stata simile all'esposizione negli adulti in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane, mentre nei pazienti pediatrici (≥ 35 kg) in trattamento con durvalumab 30 mg/kg ogni 4 settimane, l'esposizione è stata approssimativamente 1,5 volte superiore rispetto all'esposizione negli adulti in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane. Nei pazienti pediatrici < 35 kg in trattamento con durvalumab 30 mg/kg ogni 4 settimane, l'esposizione sistemica è stata simile all'esposizione negli adulti in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità e mutagenicità
Il potenziale cancerogeno e genotossico di durvalumab non è stato valutato.

Tossicologia riproduttiva
Secondo quanto riportato in letteratura, la via di PD-1/PD-L1 svolge un ruolo centrale nel preservare la gravidanza mantenendo la tolleranza immunitaria materna nei confronti del feto e, in modelli murini di gravidanza allogenica, è stato riscontrato che l'interruzione della segnalazione di PD-L1 determina un aumento della perdita fetale. In studi di riproduzione condotti su animali, la somministrazione di durvalumab a scimmie cynomolgus gravide a partire dalla conferma della gravidanza fino al parto, a livelli di esposizione approssimativamente 18 volte superiori rispetto a quelli osservati alla dose clinica di 10 mg/kg di durvalumab (in base all'AUC), è stata associata a trasferimento placentare ma non a tossicità materna o effetti sullo sviluppo embrio-fetale, sull'esito della gravidanza o sullo sviluppo postnatale. Sono stati rilevati livelli trascurabili di durvalumab nel latte di scimmie cynomolgous al Giorno 28 dopo la nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso
3 anni.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata fino a 30 giorni a 2 °C - 8 °C e fino a 24 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare 24 ore a 2 °C – 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C), a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sono disponibili due confezioni di IMFINZI:

2,4 mL (per un totale di 120 mg di durvalumab) di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera grigia in alluminio asportabile. Confezione da 1 flaconcino.

10 mL (per un totale di 500 mg di durvalumab) di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera bianca in alluminio asportabile. Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione
IMFINZI è fornito in un flaconcino monodose e non contiene conservanti, è necessario adottare una tecnica asettica.

- Ispezionare visivamente il medicinale per escludere la presenza di particelle e cambiamento del colore. IMFINZI è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o si osservano particelle visibili. Non agitare il flaconcino.

- Prelevare il volume richiesto dal(i) flaconcino(i) di IMFINZI e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa (EV) contenente una soluzione di 9 mg/mL (0,9%) di cloruro di sodio per iniezione o una soluzione di 50 mg/mL (5%) di glucosio per iniezione. Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/mL e 15 mg/mL. Non congelare né agitare la soluzione.

- Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 1 ora attraverso una linea endovenosa contenente un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron, con bassa capacità di legame proteico.

- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1322/002 120 mg flaconcino
EU/1/18/1322/001 500 mg flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2018
Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12 marzo 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.